Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2014-13

Éthaboxame

(also available in English)

Le 16 mai 2014

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2014-13F (publication imprimée)
H113-9/2014-13F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2014

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 2
Projet de décision d'homologation concernant l'éthaboxame 2
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 3
Qu'est-ce que l'éthaboxame? 4
Considérations relatives à la santé 4
Considérations environnementales 7
Considérations relatives à la valeur 7
Mesures de réduction des risques 7
Prochaines étapes 8
Autres renseignements 8
Évaluation scientifique 9
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active 9
1.1 Description de la matière active 9
1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active et de la préparation commerciale 9
1.3 Mode d'emploi 11
1.4 Mode d'action 11
2.0 Méthodes d'analyse 11
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 11
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 11
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 11
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Sommaire toxicologique 12
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 21
3.2 Dose aiguë de référence 22
3.3 Dose journalière admissible 23
3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel 24
3.4.1 Critères d'effet toxicologique 24
3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes 25
3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes 35
3.5 Exposition aux résidus dans les aliments 35
3.5.1 Concentrations dans l'eau potable 35
3.5.3 Risques alimentaires 37
3.5.4 Exposition globale et risques connexes 38
3.5.5 Limites maximales de résidus 39
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 40
4.2.1 Risques pour les organismes terrestres 41
4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques 43
5.0 Valeur 45
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 45
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 45
5.2 Volet économique 48

5.3 Durabilité 48
5.3.1 Recensement des solutions de remplacement 48
5.3.2 Compatibilité avec les pratiques de luttes actuelles, y compris la lutte intégrée 48
5.3.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance 48
5.3.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité 48
6.0 Politique s'appliquant aux produits antiparasitaires 49
6.1 Politique de gestion des substances toxiques 49
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 50
7.0 Résumé 51
7.1 Santé et sécurité humaines 51
7.2 Risques environnementaux 52
7.3 Valeur 52
8.0 Projet de décision d'homologation 52
Annexe I Tableaux et figures 57
Tableau 1 Analyse des résidus 57
Tableau 2 Profil de toxicité de l'éthaboxame de qualité technique et du produit de transformation LGC-35523 57
Tableau 3 Profil de toxicité du fongicide Intego Solo, qui contient de l'éthaboxame 71
Tableau 4 Critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques présentés par l'éthaboxame 72
Tableau 5 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments 72
Tableau 6 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments, d'après les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques 80
Tableau 7 Devenir et comportement de l'éthaboxame et de ses produits de transformation dans l'environnement 82
Tableau 8 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées 86
Tableau 9 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées 89
Tableau 10 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères 90
Tableau 11 Critères d'effet utilisés dans l'évaluation des risques et facteurs d'incertitude appliqués 90
Tableau 12 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées d'oiseaux et de mammifères terrestres 90
Tableau 13 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces aquatiques non ciblées 91
Tableau 14 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 de la politique 92
Tableau 15 Fongicides de remplacement pour les utilisations appuyées du fongicide Intego Solo 93
Tableau 16 Allégations (sur l'étiquette du produit) relatives aux utilisations proposées par le demandeur, soutenues ou non soutenues 94
Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : conjoncture internationale et répercussions sur le commerce 95
Tableau 1 Comparaison entre les LMR du Canada et les tolérances des États-Unis (le cas échéant) 95
Références 97

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant l'éthaboxame

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation de l'éthaboxame de qualité technique (Ethaboxam Technical) et du fongicide Intego Solo, contenant la matière active de qualité technique éthaboxame, pour le traitement des céréales, des graines et gousses légumineuses et des oléagineux afin de réprimer ou de supprimer d'importantes maladies des semences et des plants causées par des oomycètes.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de l'éthaboxame de qualité technique et du fongicide Intego Solo.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit en question ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature

---

1 « Risques acceptables », tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision définitive au sujet de l'homologation de l'éthaboxame, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que l'éthaboxame?

L'éthaboxame est un nouveau fongicide systémique utilisé dans la formulation du fongicide Intego Solo. Le fongicide Intego Solo est destiné au traitement des céréales, des graines et gousses légumineuses et des oléagineux afin de réprimer ou de supprimer d'importantes maladies des semences et des plants causées par des oomycètes.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'éthaboxame peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le fongicide Intego Solo, qui contient de l'éthaboxame de qualité technique, nuise à la santé des utilisateurs lorsqu'il est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à l'éthaboxame par l'alimentation (consommation de nourriture et d'eau), par la manipulation ou l'application de la préparation commerciale Intego Solo ou pendant la plantation des semences traitées avec ce produit. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les mères qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux de laboratoire sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

[3] « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

[4] « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé découlant de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la concentration à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective.

Les essais effectués sur des animaux de laboratoire ont révélé que l'éthaboxame de qualité technique présentait une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire. Le produit s'est par ailleurs révélé très peu irritant pour les yeux et non irritant ni allergène pour la peau. De même, les essais ont montré que la préparation commerciale Intego Solo ne présentait qu'une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire. Elle s'est par ailleurs révélée non irritante pour les yeux, faiblement irritante pour la peau et n'a pas causé de réaction allergique cutanée. Par conséquent, aucune mention de danger n'est requise sur les étiquettes.

Chez les animaux exposés à des doses répétées d'éthaboxame, on a notamment observé des effets sur le sang, le foie, les poumons et le thymus ainsi que sur les organes reproducteurs mâles et le cycle spermatogénique. L'éthaboxame réduit la fertilité et certains essais ont montré qu'il interfère avec la division cellulaire. Aucun résultat n'a permis de montrer qu'il interagit directement avec l'ADN. L'éthaboxame a également causé l'apparition de tumeurs des cellules du testicule chez le rat. Le système immunitaire a été touché, comme le montrent la diminution du poids du thymus et les effets observés sur les globules blancs. Rien n'indique que l'éthaboxame endommage le système nerveux.

Lorsque l'éthaboxame a été administré à des femelles gravides ou qui allaitaient, on n'a observé d'effets sur les petits (anomalies congénitales, taux de survie réduit et retard de maturation) qu'aux doses qui étaient également toxiques pour la mère, ce qui indique que les jeunes ne semblent pas plus sensibles que les animaux adultes.

L'évaluation des risques confère une protection contre les effets toxiques de l'éthaboxame en garantissant que le degré d'exposition humaine est nettement inférieur à la dose la plus faible à laquelle ces effets se sont produits chez les animaux à l'essai.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaires liés à la consommation d'eau et de nourriture ne sont pas préoccupants.

Selon les valeurs estimatives de la quantité globale ingérée par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau), la population générale et les enfants âgés de trois à cinq ans, soit la sous-population susceptible de consommer la plus grande quantité d'éthaboxame par rapport au poids corporel, devraient être exposés à moins de 1 % de la dose journalière admissible. D'après ces estimations, le risque sanitaire lié à une exposition chronique à l'éthaboxame par le régime alimentaire n'est préoccupant pour aucun sous-groupe de population.

Le risque de cancer pour la durée de la vie découlant de l'utilisation de l'éthaboxame sur les denrées du groupe de cultures 6 (graines et gousses légumineuses, sauf le dolique et le pois de grande culture), du groupe de cultures 15 (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage) et du groupe de cultures 20A n'est pas préoccupant.

Les estimations du risque d'exposition aiguë par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau) pour la population générale et tous les sous-groupes de population ont donné des résultats inférieurs à 1 % de la dose aiguë de référence. Ces résultats indiquent un risque non préoccupant pour la santé. Les nourrissons (de moins d'un an) représentaient la sous-population la plus exposée.

La *Loi sur les aliments et drogues* interdit la vente d'aliments falsifiés, c'est-à-dire d'aliments qui contiennent un résidu de pesticide excédant la limite maximale de résidus (LMR) admise. Les LMR de pesticides sont fixées, aux fins de la *Loi sur les aliments et drogues*, par l'évaluation des données scientifiques en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments qui contiennent un résidu de pesticide à une concentration qui n'excède pas la LMR établie ne posent pas de risques sanitaires inacceptables.

Les études menées aux États-Unis, notamment dans des zones de production représentatives de celles rencontrées au Canada, sur l'absorption de l'éthaboxame par le canola, le maïs, le sorgho, le blé et le soja et sur la présence de résidus d'éthaboxame dans le soja sont acceptables. Les LMR pour cette matière active sont présentées dans la section Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Risques professionnels liés à la manipulation du fongicide Intego Solo

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le fongicide Intego Solo est utilisé conformément au mode d'emploi proposé sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui traitent des semences avec le fongicide Intego Solo dans des installations commerciales, à l'aide d'unités mobiles de traitement commercial ou de matériel de traitement à la ferme, ainsi que les travailleurs qui plantent les semences traitées avec le fongicide Intego Solo peuvent entrer en contact direct avec des résidus d'éthaboxame par voie cutanée et par inhalation. Par conséquent, l'étiquette doit préciser que les travailleurs qui traitent des semences et manipulent des semences traitées doivent porter l'équipement de protection individuelle décrit ci-dessous. Les personnes qui travaillent dans des installations commerciales de traitement des semences ou dans des unités mobiles de traitement commercial doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures ou des bottes pendant le mélange, le chargement et l'application du produit. De plus, les travailleurs doivent porter une combinaison durant les activités de nettoyage, d'entretien et de réparation du matériel utilisé. Les travailleurs qui remplissent, qui cousent ou qui empilent les sacs ou qui effectuent d'autres activités ne faisant pas intervenir un contact direct avec les semences traitées doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants, des chaussettes, des chaussures ou des bottes. À la ferme, les travailleurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes, des chaussures ou des bottes durant le mélange, le chargement et l'application du

produit, durant le nettoyage et l'entretien du matériel utilisé ainsi qu'au cours de la plantation des semences traitées. Le transfert des semences dans les installations commerciales de traitement et dans des unités mobiles doit être effectué en système fermé. Compte tenu des énoncés de l'étiquette, du nombre d'applications et de la durée d'exposition prévue des manipulateurs et des travailleurs, l'ARLA estime que les risques ne sont pas préoccupants pour ces personnes.

Pour les non-utilisateurs, l'exposition devrait être nettement inférieure à celle des travailleurs et elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Considérations environnementales

Qu'arrive-t-il lorsque l'éthaboxame entre dans l'environnement?

Lorsqu'il est utilisé pour le traitement des semences, l'éthaboxame présente un risque négligeable pour les organismes terrestres et les organismes aquatiques.

L'éthaboxame peut pénétrer dans l'environnement en se détachant de la surface des semences traitées pendant ou après la plantation. Une fois dans l'environnement, l'éthaboxame se dégrade rapidement dans le sol, mais plus lentement dans l'eau. Il est peu probable que des vapeurs d'éthaboxame passent du sol à l'eau. L'éthaboxame est moyennement à peu mobile dans le sol et présente un faible potentiel d'entraînement jusqu'aux eaux souterraines par lessivage. Selon le profil d'emploi actuel, il est peu probable que l'éthaboxame atteigne les eaux de surface en quantités appréciables, car l'exposition de ces eaux par le ruissellement et le lessivage des sols devrait être minime. Le risque pour les organismes terrestres et aquatiques est jugé négligeable en raison du faible potentiel d'exposition de ces organismes.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du fongicide Intego Solo?

Le fongicide Intego Solo offre un nouveau mode d'action systémique pour le traitement des semences qui permet de combattre ou de réprimer d'importantes maladies des semences et des plants causées par des oomycètes qui s'attaquent aux grains des céréales, aux légumineuses et aux oléagineux. Le fongicide Intego Solo offre aux agriculteurs un produit utile permettant de remplacer le métalaxyl contre lequel la résistance a été bien documentée pour diverses cultures. L'adoption du fongicide Intego Solo dans les programmes de lutte dirigée pourrait contribuer à ralentir le développement d'une résistance des pathogènes aux produits existants.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes des contenants de produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

L'ARLA propose d'inscrire les mesures suivantes de réduction des risques sur l'étiquette du fongicide Intego Solo pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de l'évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les utilisateurs pourraient être exposés à l'éthaboxame par contact cutané direct ou par inhalation d'embruns de pulvérisation, toute personne qui mélange, charge ou applique le fongicide Intego Solo doit porter l'équipement de protection individuel suivant : Les personnes qui travaillent dans des installations commerciales de traitement des semences ou dans des unités mobiles de traitement commercial doivent porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures ou des bottes pendant le mélange, le chargement et l'application du produit. De plus, les travailleurs doivent porter une combinaison durant les activités de nettoyage, d'entretien et de réparation. Les travailleurs qui remplissent, qui cousent ou qui empilent les sacs ou qui effectuent d'autres activités ne faisant pas intervenir un contact direct avec les semences traitées doivent porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des gants, des chaussettes et des chaussures ou des bottes. À la ferme, les travailleurs doivent porter une chemise à manches longues, un pantalon long, des gants résistant aux produits chimiques, des chaussettes et des chaussures ou des bottes durant le mélange, le chargement, l'application, le nettoyage et l'entretien ainsi que durant la plantation des semences traitées. Le transfert des semences dans les installations commerciales de traitement et dans les unités mobiles doit être effectué en système fermé.

Environnement

Bien que le risque découlant d'une exposition des organismes aquatiques à l'éthaboxame soit négligeable, une mise en garde concernant la toxicité du produit à l'égard des organismes aquatiques doit être inscrite sur l'étiquette du produit compte tenu de sa toxicité inhérente.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision définitive au sujet de l'homologation de l'éthaboxame, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Il convient de noter qu'afin de se conformer aux obligations du Canada en matière de commerce international, une consultation sur les LMR proposées est aussi menée à l'échelle internationale par l'envoi d'une notification à l'Organisation mondiale du commerce. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'éthaboxame, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Éthaboxame

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

1.1 Description de la matière active

Matière active Éthaboxame

Fonction Fongicide

Nom chimique

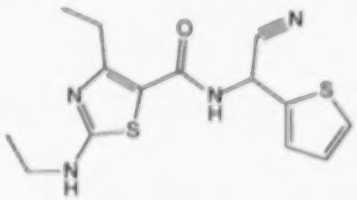
1. **Union internationale de chimie pure et appliquée** (*RS*)-*N*-(α-cyano-2-thényl)-4-éthyl-2-(éthylamino)-1,3-thiazole -5-carboxamide
2. **Chemical Abstracts Service (CAS)** *N*-(cyano-2-thiénylméthyl)-4-éthyl-2-(éthylamino)-5-thiazolecarboxamide

Numéro CAS 162650-77-3

Formule moléculaire $C_{14}H_{16}N_4OS_2$

Poids moléculaire 320,4

Formule développée



Pureté nominale de la matière active 99,3 %

1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit de qualité technique : éthaboxame de qualité technique (Ethaboxam Technical)

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre brun pâle ou blanche
Odeur	Aucune odeur significative
Plage de fusion	Se décompose à 185 °C
Constante de la loi de Henry	$3,8 \times 10^{-3}$ Pa.m^3/mole
Point ou plage d'ébullition	Sans objet
Masse volumique	1,28 g/ml

Pression de vapeur à 20 °C	*$8{,}1 \times 10^{-5}$ Pa*	
Spectre d'absorption ultraviolet- visible	Milieu	λ_{max} (nm)
	neutre	231, 311
	acide	235, 284
	basique	252, 335
Solubilité dans l'eau à 20 °C	Solvant	Solubilité (mg/L)
	Eau purifiée	4,8
	Tampon pH 4	6,0
	Tampon pH 7	5,2
	Tampon pH 10	5,2
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant	Solubilité (g/L)
	n-heptane	0,00039
	xylène	0,14
	n-octanol	0,37
	1,2-dichloroéthane	2,9
	acétate d'éthyle	11
	méthanol	18
	acétone	40
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (K_{oe})	pH	log K_{oe}
	4	2,73
	7	2,89
	10	2,91
Constante de dissociation (pK_a)	pK_a = 3,6 (pour l'acide conjugué de l'amine)	
Stabilité (température, métal)	Stable à haute température et au contact des métaux et des sels de métaux	

Préparation commerciale : fongicide Intego Solo

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc cassé, opaque
Odeur	Odeur de peinture
État physique	Liquide
Type de formulation	Suspension
Garantie	Éthaboxame : 383 g/L
Description du contenant	Bouteilles en plastique, fûts, bidons et bacs
Masse volumique	1,10 à 1,14 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	7,6
Potentiel oxydant ou réducteur	Le produit ne contient aucune substance oxydante ou réductrice.
Stabilité à l'entreposage	Aucune étude n'a été fournie pour l'instant.
Caractéristiques de corrosion	Aucune étude n'a été fournie pour l'instant.

Explosibilité	Le produit ne contient aucun ingrédient explosif.

1.3 Mode d'emploi

Le fongicide Intego Solo doit être appliqué pour le traitement des semences en vue de supprimer ou de réprimer diverses maladies des semences et des plants de légumineuses (19,6 ml/100 kg de semences), des oléagineux du sous-groupe de cultures du colza (13 à 19,6 ml/100 kg de semences), du maïs (13 à 19,6 ml/100 kg de semences) et d'autres céréales (13 à 17 ml/100 kg de semences).

1.4 Mode d'action

Le mode d'action de l'éthaboxame a été partiellement élucidé. Selon le Fungicide Resistance Action Committee, le produit agirait par une déstabilisation des microtubules. Les microtubules sont des composants du cytosquelette et la déstabilisation de leur fonction nuit à la croissance et à la morphogénèse des cellules fongiques.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

L'ARLA a validé les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans l'éthaboxame de qualité technique et elle les a jugées acceptables comme méthode de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

L'ARLA a évalué la méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation et elle a conclu que cette méthode était acceptable en tant que méthode analytique de contrôle.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Des méthodes basées sur la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM) ont été développées et proposées à des fins de collecte de données (méthode n° RM-49C) et de l'application de la loi (méthode n° RM-49C-1) pour les analyses d'échantillons de matrices végétales. Ces méthodes satisfont aux exigences en ce qui a trait à la spécificité, à l'exactitude et à la précision aux limites de quantification respectives. Des taux de récupération acceptables (compris entre 70 et 120 %) ont été obtenus avec les matrices végétales. La méthode de vérification réglementaire proposée a été validée par un laboratoire indépendant sur des matrices végétales et animales. Les solvants d'extraction utilisés pour la méthode étaient semblables à ceux utilisés dans le cadre des études du métabolisme. L'ARLA n'a donc pas requis de démonstration supplémentaire de l'efficacité de l'extraction à partir des plantes radiomarquées dans le cadre de la méthode de vérification réglementaire.

Il n'existe actuellement aucune méthode pour la collecte des données ou les activités de vérification réglementaire applicables aux animaux d'élevage. Une méthode de vérification réglementaire applicable aux produits du bétail n'est cependant pas nécessaire. Aucune limite maximale de résidus (LMR) n'est en effet proposée compte tenu du risque négligeable de transfert de résidus vers ce type de matrices à la suite d'une utilisation du produit pour le traitement des semences. Cependant, si des LMR s'avèrent nécessaires pour des produits du bétail à cause d'un risque de transfert de résidus dans le contexte d'un nouveau profil d'emploi, une méthode de vérification réglementaire adéquate pour ce type de produit sera requise. Les méthodes d'analyse des résidus sont résumées au tableau 1 de l'annexe I.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

L'éthaboxame est un pesticide de type thiazole carboxamide. Le mode d'action antifongique, qui a été partiellement élucidé, fait intervenir une déstabilisation des microtubules, un élément du cytosquelette essentiel pour la croissance des cellules fongiques et la morphogénèse des champignons (Uchida *et al.* 2005). Les microtubules jouent un rôle tout aussi essentiel dans la division des cellules des mammifères. On ne sait pas encore si un mode d'action similaire est mis en jeu dans les cellules des mammifères, mais un certain nombre d'effets observés in vitro et in vivo et consignés dans la base de données toxicologiques de l'éthaboxame sembleraient confirmer cette possibilité.

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques concernant l'éthaboxame. Cette base de données comprend toutes les études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Une demande d'exemption a été acceptée pour l'étude habituellement requise sur la toxicité par inhalation à court terme, compte tenu de la faible volatilité du produit, de sa faible toxicité aiguë par inhalation et de l'existence d'une marge confortable pour l'exposition par inhalation. La base de données comprend un grand nombre d'études in vitro et in vivo portant sur la toxicité génétique de l'éthaboxame. On y trouve également des études spéciales portant sur les mécanismes d'interaction et le mode d'action proposé pour la formation des tumeurs des cellules de Leydig. La toxicité orale aiguë et à court terme ainsi que la génotoxicité d'un produit de transformation, l'acide *N*-(cyano-thiophène-2-yl-méthyl)-oxalamique (LGC-35523), ont aussi été étudiées.

Généralement, ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'ARLA estime que la qualité scientifique des données est généralement élevée et que la base de données peut être utilisée pour caractériser la majorité des effets toxiques pouvant résulter d'une exposition à l'éthaboxame.

Le métabolisme et la toxicocinétique ont été étudiés en administrant à des rats, par voie orale, des doses uniques ou répétées d'éthaboxame radiomarqué sur les groupes thiazole et thiophène. L'absorption était rapide et généralisée, mais légèrement sous-linéaire sur la gamme des doses essayées. Les pics de concentration dans le sang sont survenus respectivement entre 1 et 2 h et entre 4 et 6 h après l'administration de la dose faible et de la dose élevée. Les concentrations maximales sont apparues plus tard chez les femelles que chez les mâles. La concentration

plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique étaient également plus élevées chez les femelles que chez les mâles. La plus grande partie de la dose administrée (DA) était éliminée dans les 48 h, quelle que soit la quantité de produit utilisé. Approximativement 23 à 30 % et 66 à 74 % de la DA ont pu être récupérés respectivement dans les urines et les matières fécales après l'administration d'une dose faible unique. Entre 51 et 63 % de la DA ont pu être récupérés dans les excrétions biliaires et cette fraction représentait une large portion des excrétions fécales. L'élimination par l'air expiré était négligeable. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) dans le plasma se situait entre 31 et 41 h, mais était considérablement plus longue dans les cellules sanguines (69 à 162 h). Bien que la concentration des marqueurs radioactifs soit demeurée élevée dans la thyroïde 5 jours après l'administration des doses, d'une manière générale, aucun signe de bioaccumulation importante n'a été relevé. Après l'administration d'une dose unique, moins de 0,8 % de la dose était encore présente dans le corps de l'animal après 5 jours. Lors de l'administration de doses répétées, les concentrations dans les tissus après 5 jours étaient de 5 à 15 fois plus élevées qu'après l'administration d'une dose unique. La radioactivité absorbée était très disséminée, le plus haut niveau au 5^e jour étant enregistré dans la thyroïde (marqueur thiazole), le foie, les reins, les cellules sanguines et le plasma sanguin chez les deux sexes. On considère que la caractérisation des sites récepteurs dans les organes et les tissus est adéquate, mais pas particulièrement robuste. Les données correspondantes ont en effet été obtenues 5 jours après l'administration des doses, donc bien après l'élimination de la plus grande partie des radiomarqueurs. Le schéma posologique et le sexe des animaux n'ont eu aucune incidence sur la distribution ou l'élimination de l'éthaboxame.

L'éthaboxame a été fortement métabolisé et les produits de transformation dominants étaient structurellement semblables au composé d'origine. La transformation métabolique a fait intervenir une *N*-dééthylation suivie d'une oxydation du soufre du cycle thiazole. L'éthaboxame a également subi une énolisation suivie d'une hydrolyse ou d'une sulfoconjugaison avec hydroxylation/sulfoconjugaison subséquente. Chez le rat, le profil des métabolites n'a pas varié de manière importante en fonction de la position du radiomarqueur, du sexe de l'animal et de la nature du schéma posologique (dose unique ou doses répétées). Le composé d'origine était un des résidus importants présents dans les matières fécales puisqu'il représentait de 6 à 18 % des marqueurs récupérés après l'administration d'une faible dose et de 47 à 68 % après l'administration d'une dose élevée.

Chez le rat, la toxicité aiguë de l'éthaboxame et du fongicide Intego Solo s'est avérée faible après exposition par les voies orale, cutanée et respiratoire. L'éthaboxame était peu irritant pour les yeux et non irritant pour la peau, tandis que le fongicide Intego Solo était non irritant pour les yeux et faiblement irritant pour la peau chez le lapin. Ni l'éthaboxame ni le fongicide Intego Solo n'ont entraîné une sensibilisation de la peau chez les cobayes (évalués respectivement par un test de maximisation et par un test de Buehler).

On a généralement observé, dans les études de toxicité orale avec doses répétées chez la souris, le rat et le chien, une diminution modeste du poids corporel et du gain de poids. Chez les rongeurs, ces effets sur le poids corporel étaient plus souvent accompagnés d'une diminution de l'efficacité de la conversion alimentaire que d'une diminution de la consommation alimentaire. L'exposition à l'éthaboxame n'a pas entraîné d'effet évident sur l'appétibilité des aliments chez l'une quelconque des espèces étudiées et on n'a observé aucun effet durable évident sur le poids corporel. On a également observé des modifications liées au traitement sur le foie chez toutes les

espèces étudiées, mais la majorité de ces effets ont été jugés adaptatifs plutôt que néfastes. Quelle que soit la DA, la pathologie constatée sur le foie est restée très limitée et on n'a observé que quelques signes minimes d'un effet durable chez les souris, mais rien chez le rat ni chez le chien. Les chiens, contrairement aux rongeurs, étaient susceptibles de présenter des modifications hématopoïétiques à court terme. On a observé, à l'inverse, des modifications pathologiques néfastes dans les poumons des rongeurs, mais rien chez les chiens. Les effets sur les poumons sont apparus pour des doses plus faibles chez le rat que chez la souris après exposition à court terme. Le rat s'est avéré être la plus sensible des espèces étudiées, et les mâles étaient beaucoup plus sensibles que les femelles. Cette différence était exclusivement due aux importants effets pathologiques de l'éthaboxame sur les cellules germinales, la spermatogenèse et les organes reproducteurs des mâles. Lors de l'exposition chronique des rats mâles, ces effets sont devenus plus importants et sont survenus à des doses plus faibles que dans les études de la toxicité à court terme. Contrairement aux résultats obtenus chez le rat, on n'a observé aucun effet évident de l'exposition à l'éthaboxame sur les organes reproducteurs mâles ou la spermatogenèse chez le chien.

À la suite de l'administration du produit à court terme par capsule, on a observé chez le chien plusieurs modifications hématopoïétiques. Chez les mâles, on a observé une baisse de plusieurs paramètres érythrocytaires et une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate. Les femelles ont montré des signes d'involution ou d'atrophie thymique et d'une grave anémie. Aux fortes doses, les mâles ont également montré des signes d'involution ou d'atrophie thymique ainsi qu'une diminution du poids du thymus. On a par ailleurs détecté une incidence accrue des petits thymus chez les femelles exposées aux fortes doses. Ces effets hématopoïétiques après exposition à court terme semblaient être transitoires. Ils n'ont pas été observés chez le chien dans l'étude de toxicité orale sur un an.

Chez toutes les espèces étudiées, parmi les effets résultant d'une administration à court terme du produit par le régime alimentaire, on a notamment observé une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire. Ces effets ont été accompagnés d'une augmentation du cholestérol plasmatique chez le rat et le chien, les deux seules espèces chez lesquelles ce paramètre a été mesuré. Aucune autre modification pathologique n'a été observée chez la souris après une exposition à court terme. Chez le rat, l'administration du produit à court terme a provoqué des modifications pathologiques au niveau des poumons et des organes reproducteurs mâles (détaillées ci-dessous) pour des doses moyennes et élevées. Les effets sur les poumons comprenaient notamment une augmentation de leur poids et leur congestion ainsi qu'une incidence accrue des congestions focales dans le septum inter-alvéolaire. Aux doses élevées, on a également observé une incidence accrue des hémorragies alvéolaires focales. Ces effets n'ont pas été observés lors de l'administration de doses semblables dans le cadre des études de la toxicité pour la reproduction, de la toxicité chronique et de l'oncogénicité chez le rat, mais des modifications au niveau des poumons ont toutefois été observées chez les mâles dans l'étude de l'oncogénicité chez la souris. À la suite de l'administration à court terme de fortes doses par le régime alimentaire chez le rat, on a aussi observé chez les mâles une diminution du poids des glandes surrénales et une vacuolisation fine accentuée de la zone glomérulée. Les rats femelles présentaient de petits utérus et/ou une distension utérine par des fluides ainsi qu'une perte accrue des poils aux doses élevées.

Chez les rats mâles exposés à l'éthaboxame par le régime alimentaire pendant 13 semaines, l'effet pathologique du produit sur les organes reproducteurs était évident. On a ainsi observé une diminution du poids des épididymes ainsi qu'une incidence accrue de spermatides anormales dans les tubules des testicules et de cellules spermatogènes anormales dans les canaux des épididymes. Des effets semblables ont été observés lors de l'administration de doses du même ordre dans le cadre d'une étude spéciale séparée, par le régime alimentaire sur 13 semaines, des effets pathologiques du produit sur le tractus génital des rats mâles. L'histopathologie incluait cependant également une augmentation de la densité des débris cellulaires dans les canaux des épididymes et une incidence accrue de la diminution ou de la dégénérescence (unilatérale ou bilatérale) des cellules germinales dans les testicules. Ces modifications histopathologiques indiquent que les cellules germinales et la spermatogenèse sont affectées négativement chez le rat après l'administration répétée d'éthaboxame. Cependant, il n'est pas évident que les analyses histologiques effectuées dans le cadre de ces études aient été suffisamment sensibles pour déterminer précisément la dose minimale suffisante pour nuire à la spermatogenèse. L'apparition d'effets néfastes sur les cellules germinales et le cycle spermatogénique devrait suivre immédiatement une exposition à l'éthaboxame, mais les effets histopathologiques devraient prendre plus de temps à survenir. Il se peut que les analyses histologiques standards n'offrent pas la sensibilité nécessaire pour détecter les perturbations occasionnées sur le cycle spermatogénique, en particulier durant les premières étapes de ce cycle. L'analyse du nombre, mais aussi de la fonctionnalité et du développement (morphologie) des spermatozoïdes est une approche plus directe, et potentiellement plus sensible, pour la détection des anomalies nuisant à la spermatogénèse.

De nombreux autres effets ont été observés sur les organes reproducteurs mâles après administration de doses élevées dans l'étude de la toxicité par le régime alimentaire sur 13 semaines chez le rat. À la dose élevée, on a constaté une forte atrophie et une réduction du poids des testicules, un nombre moindre de spermatozoïdes, une plus forte hyperplasie des cellules interstitielles et un nombre accru de cellules géantes multinucléées. On a de plus noté une incidence accrue de testicules petits, flasques et/ou bleus. Dans les épididymes, on a observé une plus forte inflammation et un nombre accru de cellules géantes multinucléées ainsi qu'une incidence accrue des petits épididymes et de l'absence de sperme. Enfin, la prostate et les vésicules séminales avaient des poids moindres. Parallèlement à ces modifications observées sur les organes reproducteurs mâles après administration de la dose élevée, on a constaté un taux de testostérone moindre durant les quatre semaines du traitement. Ce taux était revenu à la valeur normale à la 13^{e} semaine. De plus, les taux de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) avaient augmenté à la 13^{e} semaine. Vu que ces modifications hormonales ne sont apparues que pour des doses supérieures à un seuil élevé, on les considère comme des effets secondaires par rapport aux autres effets de l'éthaboxame sur les organes reproducteurs mâles.

Au cours de l'administration à long terme du produit par le régime alimentaire, les effets observés sur les organes reproducteurs des rats mâles étaient plus élaborés, intenses et évidents aux faibles doses que dans les études à court terme, ce qui indique que l'effet est lié à la durée de l'exposition. Les effets qui ne sont apparus qu'après une administration répétée chez le rat comprenaient une atrophie des testicules et une dégénérescence des tubules séminifères, une augmentation de la vacuolisation épithéliale dans les canaux et de la lumière intraépithéliale des épididymes et une diminution des colloïdes dans la prostate. Toutes ces modifications ont été

observées à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) dans le cadre de l'étude de la toxicité chronique par le régime alimentaire. Les effets observés après administration de la DMENO établie dans l'étude de la toxicité sur 13 semaines chez le rat – réduction de la taille des testicules et du poids des épididymes et spermatozoïdes absents ou anormaux dans les canaux des épididymes – sont devenus évidents dans le cadre de l'étude de la toxicité chronique pour une dose semblable à la dose sans effet nocif observé (DSENO) établie dans cette même étude sur 13 semaines. À la plus forte dose à l'essai dans l'étude de la toxicité chronique par le régime alimentaire chez le rat, la plupart des effets observés sur les organes reproducteurs mâles étaient déjà apparus à la 13e semaine. En plus de ces effets à court terme, on a également observé chez les mâles traités de manière chronique à la dose élevée des épididymes flasques et de petite taille, une atrophie des cellules acineuses de la prostate et une atrophie des vésicules séminales. Chez les femelles exposées à la dose élevée, on a noté une atrophie focale des cellules acineuses du pancréas et une hyperplasie du lobe antérieur de l'hypophyse.

Dans l'étude de l'oncogénicité chez la souris, les effets observés après 78 semaines d'exposition, notamment l'augmentation du poids du foie et l'hypertrophie hépatocellulaire, ont persisté pour des doses comparables à celles pour lesquelles ces effets avaient été observés dans l'étude sur 13 semaines. Dans l'ensemble, la même tendance a été observée pour les effets portant sur le gain en poids corporel et l'efficacité alimentaire, mais une diminution du poids corporel a également été observée lors de l'administration répétée du produit chez la souris. Les effets observés chez les souris mâles après exposition chronique au produit, mais absents dans l'étude à court terme chez la souris comprenaient une incidence accrue des foyers éosinophiles dans le foie ainsi qu'une agrégation des macrophages alvéolaires et des cellules lymphoïdes périvasculaires dans les poumons.

Chez les rats exposés à l'éthaboxame par la voie cutanée, on a observé des effets cutanés systémiques et locaux après 28 jours. Les effets systémiques se sont traduits, chez les rats mâles, par une augmentation de l'incidence des hyperplasies épithéliales dans les régions de la peau qui n'avaient pas été directement exposées à l'éthaboxame et, chez les femelles, par une diminution des monocytes, des grandes cellules non colorées et des lymphocytes. On n'a constaté aucun effet cutané local chez les femelles. Chez les mâles, on a cependant observé sur les zones de peau traitées une augmentation de l'hyperplasie épithéliale, parfois accompagnée d'une hyperkératose, de croûtes et/ou d'une inflammation. Chez les mâles, la peau traitée à forte dose a également montré des ulcérations. La possibilité d'effets résultant d'une inhalation à court terme de l'éthaboxame n'a pas été évaluée. Une demande d'exemption a été acceptée pour l'étude habituellement requise sur la toxicité par inhalation à court terme compte tenu de la faible volatilité de l'éthaboxame, de sa faible toxicité aiguë par inhalation et de l'existence d'une marge importante pour l'exposition par inhalation.

Une série d'essais in vitro et in vivo ont porté sur l'éventuelle activité génotoxique de l'éthaboxame. Compte tenu des résultats uniformément négatifs obtenus dans les études sur la mutagénicité du produit à l'égard des bactéries et des mammifères, l'ARLA a conclu que l'éthaboxame ne causait pas de mutations de l'ADN. Un grand nombre d'études in vitro et in vivo portant sur les aberrations chromosomiques ont également été menées, mais aucune d'entre elles n'a permis de mettre en évidence une quelconque clastogénicité de l'éthaboxame. Cependant, au cours d'essais in vitro sur des lymphocytes primaires humains, de faibles concentrations d'éthaboxame ont engendré des cas de non-disjonction chromosomique et la

formation de micronoyaux par un mécanisme aneugène (gain ou perte de chromosomes entiers). À des concentrations légèrement supérieures, l'éthaboxame a aussi fortement inhibé le cycle de réplication cellulaire (cytostase). Les effets nocifs de l'éthaboxame sur le triage chromosomique ont été difficiles à détecter dans le cadre des tests in vitro sur les aberrations chromosomiques à cause des effets cytostatiques du produit à des doses pratiquement identiques. Dans les essais in vitro, les effets chromosomiques ne sont apparus qu'après avoir laissé les lymphocytes récupérer pendant 28 h à la suite de l'exposition à l'éthaboxame. Au cours d'un test de suivi in vivo sur les micronoyaux chez des souris traitées par voie intrapéritonéale (i.p.), les résultats ont permis de confirmer qu'un mécanisme aneugène était responsable de la formation des réticulocytes micronucléés de la moelle osseuse. L'intervalle de temps entre l'exposition et l'échantillonnage s'est également révélé un paramètre critique pour la détection in vivo de cet effet, les résultats étant positifs 24 h après l'exposition, mais ne l'étant plus 48 h après. Dans le cadre de cette étude, il a également été démontré que les concentrations d'éthaboxame dans l'ensemble de l'organisme (systémique) et dans la moelle osseuse étaient approximativement proportionnelles à la DA et que les concentrations maximales du produit dans la moelle osseuse étaient bien supérieures à celles mesurées dans le plasma. Dans un essai d'aberration chromosomique sur spermatogonies, on n'a relevé aucun signe de clastogénicité du produit chez des souris exposées par voir orale pendant 5 jours. L'aneugénicité n'a pas été évaluée. Les aberrations chromosomiques dans les spermatogonies n'ont pas été étudiées chez le rat. Chez les rats exposés par voie orale, un test in vivo sur les micronoyaux de la moelle osseuse s'est révélé négatif pour ce qui est de la clastogénicité et de l'aneugénicité. La concentration d'éthaboxame atteinte dans les spermatogonies des souris et dans la moelle osseuse des rats n'a pas été mesurée dans le cadre de ces études.

Le mécanisme de non-disjonction chromosomique et d'interruption du cycle cellulaire dans les cellules de mammifères n'est pas évoqué dans la base de données toxicologiques de l'éthaboxame. Ces deux effets sont néanmoins conformes au mode d'action chimique connu de l'éthaboxame sur les champignons, à savoir la perturbation de l'intégrité des microtubules. Le mode d'action de l'éthaboxame sur les cellules de mammifères a été examiné à l'aide d'une lignée de cellules de fibroblaste de souris dans le cadre d'une étude axée sur le mode d'action du produit sur les champignons (Uchida *et al.* 2005). Aucun signe de déstabilisation des microtubules n'a été observé dans les fibroblastes de souris à des concentrations allant jusqu'à 1 µg/ml. L'utilité de ces observations pour la compréhension du mode d'action de l'éthaboxame dans les cellules de mammifères est toutefois limitée. La concentration la plus élevée utilisée dans cette étude portant sur les fibroblastes de souris était en effet inférieure à la concentration la plus faible capable d'engendrer une non-disjonction des chromosomes et la formation de micronoyaux dans les lymphocytes primaires humains, soit 2 à 8 µg/ml comme il est indiqué dans la base de données toxicologiques de l'éthaboxame. Le mode d'action responsable des effets in vivo sur la spermatogenèse et les organes reproducteurs mâles est également inconnu, mais il fait clairement intervenir une altération de la production des cellules germinales comme événement clé précoce. La cause sous-jacente de cette altération n'a pas été étudiée, mais le phénomène est à mettre en parallèle avec les effets perturbateurs de l'éthaboxame sur le cycle cellulaire. Compte tenu des effets toxiques primaires de l'éthaboxame, un mode d'action faisant intervenir la perturbation de l'intégrité des microtubules est fortement probable pour les cellules de mammifères.

Dans l'étude de la toxicité chronique sur deux ans et de l'oncogénicité par le régime alimentaire, on a observé chez les rats mâles une incidence accrue des adénomes des cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) pour les doses moyenne et élevée. Le mode d'action proposé pour la formation de ce type de tumeur commence par une interruption de la différenciation des spermatides qui entraîne une diminution du taux de testostérone et une augmentation concomitante du taux de LH. Les taux élevés de LH stimulent la prolifération des cellules de Leydig. Lorsque cette stimulation est soutenue sur une longue période, la prolifération des cellules de Leydig peut engendrer une hyperplasie et la formation d'une tumeur. Les résultats obtenus n'ont pas été suffisants pour prouver la validité de ce mode d'action et expliquer ainsi la formation des tumeurs des cellules de Leydig chez les rats mâles. Par conséquent, l'ARLA a jugé approprié d'adopter une méthode d'extrapolation linéaire aux faibles doses pour l'évaluation du risque de cancer.

Chez les rats femelles exposées à la dose élevée, l'incidence des adénocarcinomes de l'hypophyse a excédé la gamme des données historiques se rapportant aux sujets témoins. On a constaté une incidence accrue des hyperplasies à la 52^{e} semaine dans le lobe antérieur de l'hypophyse. L'incidence des adénomes de l'hypophyse et des adénomes et adénocarcinomes combinés était cependant semblable ou seulement légèrement supérieure à celle ressortant des données historiques liées aux sujets témoins. De même, aucun signe n'a pu mettre en évidence une quelconque relation dose-réponse. De plus, la mortalité plus élevée constatée chez les femelles traitées, par rapport au groupe témoin, suggère que les adénocarcinomes sont survenus pour des doses qui ont excédé la dose maximale tolérée par les femelles. Toutes ces raisons font que cette réponse tumorale équivoque n'a pas suscité de préoccupation majeure.

La toxicité de l'éthaboxame pour la reproduction a été évaluée chez le rat par le régime alimentaire dans le cadre d'une étude visant à établir les doses et d'une étude à part entière. Dans ces deux études, on a constaté que la toxicité générale à l'égard des parents ne se traduisait que par une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire et que ces effets apparaissaient à des doses essentiellement égales. Chez les femelles, et dans les deux études, ces effets ont eu tendance à être plus marqués durant la période de lactation. Dans l'étude principale, chez les petits, on a observé une diminution du poids corporel et du gain en poids corporel ainsi qu'un retard de la maturité sexuelle lorsque la dose entraînait une toxicité générale pour la mère. Aux doses toxiques pour la mère, on a également observé, dans le cadre de l'étude principale, une diminution de la taille des portées et de la viabilité des petits ainsi qu'une diminution du poids du cerveau, de la rate et du thymus. Dans l'étude visant à établir les doses, par contre, on a observé une diminution progressive du poids corporel des petits durant la période de lactation (entre le 7^{e} et le 21^{e} jour) ainsi qu'une diminution du poids de la rate à des doses qui n'étaient pas toxiques pour la mère. Aux doses pour lesquelles ces effets sur les petits étaient observables, la toxicité observée sur le plan de la reproduction pour les mâles dans l'étude visant à établir les doses s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules chez les mâles de la génération F_0 et par une diminution du poids des vésicules séminales chez les mâles de la génération F_1 âgés de sept semaines. Par contre, on n'a observé aucun signe évident de toxicité pour la reproduction chez les mâles de la génération F_0 dans le cadre de l'étude principale et pour des doses comparables. Quelques-uns des critères d'effet les plus pertinents pour la toxicité sur le plan de la reproduction n'ont cependant pas été examinés chez les mâles de la génération F_0 dans l'étude principale (voir discussion ci-dessous).

À la dose associée à une toxicité générale chez les parents, les effets sur le plan de la reproduction chez les mâles étaient généralisés et comprenaient les effets observés aux mêmes doses dans l'étude de la toxicité sur 90 jours chez le rat. De plus, les analyses du sperme des mâles de la génération F_0, dans l'étude visant à établir les doses, et des mâles de la génération F_1, dans l'étude principale, ont révélé une diminution du nombre de spermatozoïdes normaux, de la motilité générale et de la motilité de progression des spermatozoïdes ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes décapités et anormaux. De plus, on a observé dans le même temps une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épididymes et les signes histologiques de cette réduction. La disparition complète des cellules germinales dans les testicules a été observée par examen histologique. Dans l'ensemble, ces effets indiquent que le produit administré à cette dose est très toxique pour la capacité de reproduction des mâles. À cette même dose, à laquelle sont associés les effets spécifiques aux mâles, on a observé une augmentation de l'intervalle précoïtal et une diminution de la fréquence des accouplements ainsi que des taux de gravidité et de fertilité. On a aussi constaté une diminution du nombre des lieux de nidation, de l'indice des naissances vivantes et de la taille des portées.

Bien que des effets liés au traitement sur les mâles de la génération F_0 aient été signalés pour la dose élevée dans l'étude principale sur la toxicité, aucune analyse de la morphologie des spermatozoïdes ni aucune évaluation histopathologique n'a été effectuée pour l'exposition aux doses faibles. Des analyses doivent donc être effectuées pour toute la gamme de doses, conformément aux directives de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et de l'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. De plus, seul un sous-groupe de dix animaux par groupe a été examiné lors de la recherche des lésions histologiques sur les individus de la génération F_0. Tous les mâles de la génération F_0 auraient dû faire l'objet de tests histologiques conformément à la directive 416 de l'OCDE. Compte tenu du profil toxicologique de l'éthaboxame, l'ARLA considère que l'omission de ces analyses dans le cadre de l'étude principale de la toxicité pour la reproduction est une lacune importante. Les cellules germinales des rats mâles montrant des signes de perturbation au niveau de leur cycle, il est possible que le produit présente une toxicité chromosomique qui concorde avec les doses (c'est-à-dire une aneugénicité). Quoi qu'il en soit, les effets reflétant une toxicité du produit pour la reproduction chez les mâles représentent le critère d'effet toxicologique traduisant la plus grande sensibilité dans la base de données toxicologiques de l'éthaboxame. L'évaluation la plus détaillée de tels effets est habituellement accomplie dans le cadre de l'étude de la toxicité pour la reproduction. Compte tenu de cette lacune importante, aucune DSENO pour la toxicité sur le plan de la reproduction chez les mâles n'a pu être établie. L'étude de la toxicité chronique chez le rat montre clairement qu'après une année d'exposition à l'éthaboxame, les modifications pathologiques des organes reproducteurs mâles induites par le traitement sont devenues plus détaillées et plus graves et sont apparues à des doses plus faibles que dans l'étude de la toxicité pour la reproduction.

Deux études de la toxicité pour le développement ont été réalisées par gavage de rats et une troisième étude de ce type a été effectuée avec des lapins. Chez le rat, les résultats combinés des deux études mettent en évidence une diminution du poids des portées et des fœtus pour la dose moyenne. Aux doses plus élevées, on a observé chez les fœtus de rat une augmentation de l'incidence des lobulations anormales du foie, de l'absence d'ossification des sternèbres et de variantes des sternèbres. À la dose la plus élevée (dose limite), les fœtus présentaient un plus

grand nombre de malformations (hernie diaphragmatique, malformation de l'hypophyse) ainsi qu'une incidence accrue des variations diaphragmatiques, testiculaires et squelettiques. Chez les mères exposées à la dose moyenne, on a observé une incidence accrue de la perte des poils dorsaux et des cas d'alopécie ainsi qu'une consommation accrue d'eau. Aux doses plus élevées, on a constaté chez les mères une incidence accrue de la salivation après exposition et une diminution du poids de l'utérus gravide. De plus, durant les deux premières semaines du traitement, on a noté une diminution du gain en poids corporel et une diminution minime de la consommation alimentaire. La diminution du gain en poids corporel était maximale durant les deux premiers jours du traitement et s'est accompagnée d'une perte de poids corporel chez quelques mères. À la dose la plus élevée, les mères présentaient des poids corporels réduits et une incidence plus élevée de résorptions complètes. Compte tenu des résultats combinés, la DMENO pour la toxicité pour le développement chez le rat a été fixée en fonction de la diminution du poids des portées et des fœtus, qui est survenue en présence d'une toxicité maternelle. Dans l'étude portant sur le lapin, on n'a observé aucun effet systémique ni aucun effet sur le développement chez les fœtus. La toxicité maternelle n'est apparue qu'à la dose maximale d'essai. Chez les mères, la toxicité s'est traduite par une perte transitoire de poids corporel durant les deux premiers jours du traitement et une diminution de la consommation alimentaire. On a de plus enregistré la mort de deux animaux, survenue à la suite d'une longue période durant laquelle aucun aliment n'a été consommé. Les deux animaux concernés étaient maigres. Chez le rat et le lapin, rien n'a montré que les jeunes animaux pourraient être plus sensibles à la toxicité de l'éthaboxame que les adultes.

On n'a observé aucune modification macroscopique ou histopathologique au niveau du système nerveux périphérique ou du système nerveux central dans le cadre des études de la neurotoxicité aiguë et à court terme après exposition à l'éthaboxame par voie orale. À la dose maximale de 1 000 mg/kg et à des doses plus élevées, dans le cadre de l'étude de la neurotoxicité aiguë par voie orale, on a observé une diminution passagère de l'activité motrice (redressement sur les pattes arrière) chez les rats femelles au premier jour d'exposition. À la dose maximale, un certain nombre d'animaux ont présenté peu après l'exposition une altération de leur respiration et une réduction de leur niveau général d'activité dans les cages. Ces modifications, observées juste après l'exposition, suggèrent que de fortes doses d'éthaboxame ont un effet systémique général plutôt qu'un effet neurotoxique spécifique. Aucun signe de neurotoxicité n'a été mis en évidence dans le cadre de l'étude de la neurotoxicité à court terme par voie orale chez le rat. De plus, il n'existe que des données limitées concernant le potentiel neurotoxique du produit au vu des résultats reportés dans la base de données toxicologiques.

L'éthaboxame n'a pas altéré négativement la réponse du système immunitaire chez le rat dans l'étude de l'immunotoxicité sur 28 jours par voie orale, comme l'ont montré les essais sur plages d'hémolyse de Jerne. On a cependant observé une diminution, liée au traitement, du poids du thymus après administration de la dose élevée dans cette étude, un effet récurrent dans la base de données toxicologiques de l'éthaboxame. Des effets comparables sur le poids du thymus ont été enregistrés dans l'étude visant à établir les doses pour immunotoxicité chez le rat, chez les petits de la génération F_2 dans l'étude principale de la toxicité pour la reproduction chez le rat, et dans l'étude sur 90 jours chez le chien. Dans l'étude portant sur le chien, on a également constaté une incidence accrue des involutions thymiques et des thymus de petite taille chez les femelles. Dans l'étude de la toxicité cutanée chez le rat, on a observé la diminution de plusieurs types de globules blancs. Compte tenu de ces effets, l'ARLA considère que l'éthaboxame est nocif pour les organes du système immunitaire, mais seulement à des doses relativement élevées.

Le produit de transformation LGC-35523 [acide *N*-(cyano-thiophène-2-yl-méthyl)-oxalamique] s'est avéré d'une faible toxicité aiguë et l'administration répétée de la dose limite n'a provoqué que des effets minimaux dans les études à court terme par le régime alimentaire. Ces effets incluaient une diminution de l'efficacité alimentaire ainsi qu'une diminution du poids corporel et du gain en poids corporel chez les mâles. Ce produit de transformation n'a pas causé de mutations dans les essais sur des souches bactériennes, ni d'aberrations chromosomiques dans les essais sur des cellules de mammifères. Dans l'ensemble, l'ARLA a jugé que LGC-35523 n'était pas plus toxique que le produit initial.

Les résultats obtenus dans le cadre des études toxicologiques sur les animaux de laboratoire exposés au fongicide Intego Solo sont résumés au tableau 3 de l'annexe I, tandis que ceux découlant des essais avec l'éthaboxame et le produit de transformation LGC-35523 sont résumés au tableau 2 de la même annexe. Les critères d'effet toxicologique utilisés aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés au tableau 4 de l'annexe I.

Déclaration des incidents

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires d'homologation sont tenus par la loi de signaler à l'ARLA les incidents, y compris les effets nocifs pour la santé et l'environnement, dans un laps de temps donné. Des renseignements concernant la déclaration des incidents sont fournis dans le volet Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. Les incidents faisant intervenir de l'éthaboxame ont été répertoriés et analysés. Pour son évaluation, l'ARLA a tenu compte des éventuels renseignements supplémentaires fournis par le demandeur. En date du 7 février 2014, aucun incident sanitaire faisant intervenir de l'éthaboxame n'avait été signalé à l'ARLA.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Dans le cas de l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant se retrouver dans les aliments ou aux produits utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis sur la toxicité de l'éthaboxame pour les nourrissons et les enfants. Elle contient l'ensemble complet des études requises, y compris l'étude de la toxicité pour le développement chez le rat et le lapin, ainsi que l'étude de la toxicité pour la reproduction chez le rat.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale potentielle, aucune des études effectuées n'a permis de mettre en évidence une sensibilité accrue des jeunes par rapport à celle des parents. L'étude de la toxicité pour le développement chez le lapin a mis en évidence une importante toxicité maternelle à la dose maximale, mais aucune toxicité n'a été observée sur le plan du développement. Dans l'étude de la toxicité pour la reproduction, on a observé chez les petits une diminution du poids corporel, du poids des organes et de la viabilité des animaux durant la phase de lactation ainsi qu'une maturation sexuelle retardée à la dose élevée. Ces effets ne sont cependant apparus qu'en présence d'une toxicité générale et d'une toxicité pour la reproduction importantes chez les parents. L'étude de la toxicité pour le développement chez le rat a mis en évidence des effets importants sur le fœtus à la dose élevée et en présence d'une toxicité maternelle. On a constaté une incidence accrue des malformations (hernie diaphragmatique, hypophyse mal formée) en présence de toxicité maternelle (salivation après exposition, consommation d'eau accrue, alopécie, diminution du poids de l'utérus gravide, de la consommation alimentaire et du poids corporel). D'autres effets développementaux mineurs ont également été observés (incidence accrue des variations viscérales et squelettiques) dans le cadre de cette étude pour les doses moyenne et élevée en présence d'une toxicité maternelle.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des jeunes et les effets du produit sur ces derniers sont bien caractérisés. Pour ce qui est de l'étude de la toxicité pour le développement et de l'étude de la toxicité pour la reproduction, les effets graves observés – respectivement, malformations et viabilité réduite – ont suscité des préoccupations. Pour ces deux études, les préoccupations ont néanmoins été tempérées par la présence d'une toxicité maternelle, ce qui suggère qu'un facteur de 3 aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* devrait être requis. Les critères d'effet toxicologique choisis pour l'évaluation des risques offrent une marge intrinsèque pour les malformations, le facteur requis par la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

3.2 Dose aiguë de référence

Population générale (y compris les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants)

L'évaluation du risque alimentaire aigu (1 jour) a été effectuée à partir des résultats de l'étude de la toxicité pour le développement chez le rat avec une DSENO de 100 mg/kg p.c. À la DMENO de 300 mg/kg p.c., une forte diminution du gain en poids corporel a été observée, y compris des pertes de poids corporel chez quelques mères. Ces effets sont survenus après les deux premiers jours d'exposition et sont donc pertinents pour l'évaluation d'un risque aigu. Des facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour les extrapolations interspécifiques et la variabilité intraspécifique. Comme indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. **Le facteur global (FG) d'évaluation est donc égal à 100.**

La dose aiguë de référence (DARf) est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{DARf (population générale)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{100 \text{ mg/kg p.c.}}{100} = 1{,}0 \text{ mg/kg p.c. d'éthaboxame}$$

La DARf offre une marge de 300 par rapport à la DSENO pour les malformations qui sont survenues en présence d'une toxicité maternelle dans l'étude de la toxicité pour le développement chez le rat.

3.3 Dose journalière admissible

Pour estimer le risque sanitaire résultant d'une exposition répétée par le régime alimentaire, l'ARLA a choisi l'étude de la toxicité chronique et de l'oncogénicité chez le rat, qui a permis de mettre en évidence une DSENO de 5,5 mg/kg p.c./j. À la DMENO de 16,4 mg/kg p.c./j, on a observé des effets sur les cellules germinales et la spermatogenèse, une pathologie des épididymes et des testicules ainsi qu'une diminution des colloïdes dans la prostate. Cette étude a permis d'établir la plus faible DSENO de toute la base de données. Des facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour les extrapolations interspécifiques et la variabilité intraspécifique. Comme indiqué dans la section Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*, le facteur prescrit par cette loi a été réduit à 1. **Le FG est donc égal à 100.**

La dose journalière admissible (DJA) est calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FG}} = \frac{5{,}5 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0{,}055 \text{ mg/kg p.c./j d'éthaboxame}$$

La DJA offre une marge de près de 5 500 par rapport à la DSENO pour les malformations qui sont survenues dans l'étude de la toxicité pour le développement chez le rat et une marge d'approximativement 300 par rapport à la DSENO pour la viabilité réduite observée dans l'étude de la toxicité pour la reproduction chez le rat. La DJA offre également une marge légèrement supérieure à 300 par rapport à la dose minimale qui a engendré des effets observables sur le sperme dans le cadre de l'étude (servant à établir les doses) de la toxicité pour la reproduction chez le rat.

Évaluation du risque de cancer

L'étude de la toxicité chronique et de l'oncogénicité a permis de mettre en évidence un effet oncogène qui s'est manifesté par une incidence accrue des adénomes des cellules de Leydig chez les rats mâles exposés à une dose moyenne ou élevée. Les résultats concernant l'éthaboxame étaient insuffisants pour appuyer un mode d'action non génotoxique dépendant d'une dose seuil pour les adénomes des cellules de Leydig. Par conséquent, l'ARLA a fait appel à une méthode d'extrapolation linéaire aux doses faibles pour l'évaluation du risque de cancer. Un facteur de risque unitaire ajusté pour la durée de vie (q_1^*) de $1{,}96 \times 10^{-2}$ $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$ a été calculé pour ce type de tumeur. Aucun q_1^* n'a été calculé pour l'apparition équivoque de tumeurs de l'hypophyse chez les femelles exposées à la dose élevée.

3.4 Évaluation des risques liés à l'exposition en milieux professionnel et résidentiel

3.4.1 Critères d'effet toxicologique

L'exposition professionnelle à l'éthaboxame devrait être d'une durée courte à moyenne et faire principalement intervenir les voies cutanée et respiratoire.

Pour ce qui est de l'évaluation des risques d'exposition à court et moyen termes par les voies cutanée et respiratoire chez les adultes, la seule étude de la toxicité cutanée sur 28 jours n'a pas traité des critères d'effet préoccupants, c'est-à-dire des effets sur l'appareil reproducteur mâle, et aucune étude de l'exposition à court terme par inhalation n'a été fournie. Il a donc fallu utiliser les résultats d'une étude de la toxicité par voie orale pour évaluer ces risques. L'ARLA a choisi une DSENO de 5,5 mg/kg p.c./j à partir des résultats de l'étude de la toxicité chronique et de l'oncogénicité chez le rat. Dans cette étude, la dose de 16,4 mg/kg p.c./j a provoqué une toxicité chez les mâles qui s'est traduite par une pathologie des épididymes (diminution du poids, absence des spermatozoïdes, spermatozoïdes anormaux, vacuolisation des cellules épithéliales dans les canaux et lumière intraépithéliale), pathologie des testicules (testicules petits, atrophie et dégénérescence des tubules séminifères) et pathologie de la prostate (réduction des colloïdes). Un ensemble d'effets comparables est apparu de manière évidente à la 13^{e} semaine. Aucun effet nocif n'a été observé chez les rats femelles exposés à cette dose. Bien que la DSENO choisie découle d'une étude portant sur l'exposition chronique, l'ARLA n'a trouvé aucune étude de la toxicité liée à une exposition à court ou moyen terme fournissant une évaluation détaillée des effets pathologiques et fonctionnels du produit sur les organes reproducteurs mâles. La DSENO établie dans l'étude de la toxicité sur 90 jours chez le rat était fondée sur des critères d'effet comparables et pertinents pour la toxicité de l'appareil reproducteur mâle, mais elle n'incluait pas d'analyse du sperme, que l'on considère pourtant comme un indicateur plus sensible des modifications pathologiques précoces. Les effets pathologiques pertinents chez les mâles ont été observés dans le cadre d'une étude de la toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat. Aucune DSENO n'a cependant pu être établie pour les mâles à partir de ces observations puisqu'une lacune importante a été identifiée, comme il a été mentionné précédemment. L'étude de la toxicité chronique n'a pas inclus d'analyse du sperme, mais ce problème a été compensé par la durée de l'étude.

La marge d'exposition (ME) cible pour ce critère d'effet est de 100. Des facteurs d'incertitude de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. On considère que le choix de cette étude et de cette ME assure la protection de toutes les populations, y compris les nourrissons allaités par les travailleuses exposées ainsi que les enfants qu'elles portent.

3.4.1.1 Absorption cutanée

Une étude de l'absorption cutanée chez le rat a été présentée pour appuyer l'homologation du fongicide Intego Solo. Aucune limite importante n'a été cernée et l'ARLA a appuyé l'utilisation de l'étude pour affiner les valeurs relatives à l'exposition cutanée. L'absorption cutanée apparente est de 11 %, d'après les résultats obtenus avec le groupe exposé à la dose faible (2 µg/cm^2) et sacrifié après 120 heures. Cette valeur a été calculée de manière à représenter la valeur la plus prudente en faisant la somme de la quantité totale absorbée directement

(excréments et carcasse) et de la quantité laissée dans et autour du site traité (fourrure, épiderme, couche cornée, peau autour de la zone traitée) qui semblait potentiellement absorbable. Les eaux de lavage de la peau ont permis de récupérer 89 % du produit et 99 % de la radioactivité appliquée.

3.4.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Les denrées du groupe de cultures 15 « Céréales » (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage), du groupe de cultures 6 « Graines et gousses de légumineuses » (vertes ou sèches, sauf le dolique et le pois de grande culture) et du groupe de cultures 20A (sous-groupe de cultures du colza) peuvent être traitées avec le fongicide Intego Solo dans les installations commerciales de traitement des semences et dans des unités mobiles de traitement commercial, et elles peuvent être plantées à l'aide d'un semoir conventionnel. Les denrées du groupe de cultures 15 « Céréales » (sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage) et du groupe de cultures 6 « Graines et gousses de légumineuses » (vertes ou sèches, sauf le dolique et le pois de grande culture) peuvent être traitées à la ferme et plantées à l'aide d'un semoir conventionnel.

3.4.2.1 Exposition pendant le traitement des semences dans une installation commerciale et risques connexes

Des personnes peuvent être exposées à l'éthaboxame lorsqu'elles traitent des semences dans des installations commerciales de traitement ou dans des unités mobiles de traitement commercial.

Aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine durant le traitement de semences dans les installations commerciales. Par conséquent, des données de substitution ont été employées pour l'estimation des risques d'exposition des travailleurs dans les installations commerciales de traitement des semences.

3.4.2.1.1 Groupe de cultures 15 (céréales), groupe de cultures 6 (graines et gousses de légumineuses) et groupe de cultures 20A

Le fongicide Intego Solo est destiné aux installations commerciales de traitement de semences capables de traiter les semences des céréales (y compris de maïs), des légumineuses et du colza. L'exposition des travailleurs a été évaluée uniquement pour le traitement des semences au moyen d'un système de transfert fermé.

Pour évaluer l'exposition durant le traitement des semences dans une installation commerciale, on a utilisé les résultats d'une étude de dosimétrie passive de substitution mesurant l'exposition des travailleurs affectés au mélange, au chargement, à l'étalonnage (traiteurs), à l'ensachage, à la couture et à l'empilage des sacs ainsi qu'au nettoyage du matériel utilisé dans onze installations commerciales de petite à grande taille traitant des semences de céréales avec le fongicide Jockey. Trente-sept essais ont été réalisés auprès de travailleurs chargés du mélange, du chargement, de l'étalonnage (7 personnes) et de l'ensachage (22 personnes) portant une seule couche de vêtements et des gants, et auprès de travailleurs chargés du nettoyage (8 personnes) portant une combinaison par-dessus une seule couche de vêtements et des gants. L'exposition cutanée de chaque travailleur a été mesurée à l'aide de dosimètres passifs permettant de déterminer la dose absorbée par le corps entier (dosimétrie interne), des eaux de rinçage des mains et de lingettes

pour rincer le visage et le cou. L'exposition par inhalation a été mesurée à l'aide d'une pompe individuelle d'échantillonnage de l'air. Les valeurs d'exposition pour les travailleurs affectés au traitement et à l'ensachage ont été normalisées en fonction de la quantité de matière active manipulée. Les valeurs d'exposition pour les travailleurs affectés au nettoyage du matériel utilisé ont été normalisées en fonction de la dose d'application employée dans l'étude. La moyenne arithmétique a été utilisée pour toutes les activités, car le nombre de réplicats et les taux de récupération étaient suffisants.

Une étude sur l'émission de poussières durant le traitement des semences a été effectuée pour comparer la quantité de poussières produites par les semences traitées avec le fongicide Intego Solo à celle émise par des semences traitées avec d'autres préparations permettant l'utilisation des données de l'étude de substitution. Les expériences visant à évaluer la quantité de poussières émises pendant le traitement des semences ont été menées sur des semences non traitées et des semences traitées de canola, de maïs, de soja, de blé, d'orge et d'avoine. Le rapport de l'étude conclut que le potentiel d'émanation de poussières des semences de canola, de soja et de maïs traitées avec le fongicide Intego Solo est généralement plus faible que celui des cultures de substitution traitées avec la substance à l'essai. L'émanation de poussières des semences de blé était supérieure à celle des semences de maïs, de canola et de soja dans tous les cas, mais était généralement inférieure à celle de l'orge et de l'avoine.

Les capacités de traitement des semences ont été calculées à partir des débits commerciaux publiés pour le maïs, le soja, le canola et le blé. Ces cultures représentatives devraient constituer la majeure partie des semences traitées commercialement au Canada et leur seule prise en compte ne devrait pas entraîner une sous-estimation de la capacité de traitement des autres types de semences inscrites sur l'étiquette. Les valeurs pour le soja, le canola, le blé et le maïs ont été utilisées pour couvrir respectivement les semences des groupes de cultures 6, 20A, 15 (céréales à petits grains) et celles du maïs.

Le tableau 3.4.2.1.1A présente les risques estimés pour le traitement commercial des semences de canola, de maïs, de soja et de blé à l'aide du fongicide Intego Solo. Les ME étaient supérieures à la ME cible de 100. Aucun risque professionnel préoccupant pouvant résulter de l'exposition à l'éthaboxame n'a été relevé pour le traitement commercial des semences des céréales, du maïs, des légumineuses et du colza à l'aide du fongicide Intego Solo dans des installations commerciales à système de transfert fermé si les travailleurs portent l'équipement de protection individuelle utilisé dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.1.1A Exposition et risques estimés pour les travailleurs qui appliquent le fongicide Intego Solo dans des installations commerciales de traitement des semences

A. Semences de céréales (orge, sarrasin commun, millet, avoine, seigle, téosinte, triticale, blé)						
Scénario		**Exposition unitaire**		**Exposition[2,5] (mg/kg p.c./j)**		**ME[4]**
		Cutanée	**Inhalation**	**Cutanée[3]**	**Inhalation**	**Combinée**
Couche unique de vêtements et gants	**kg m.a. manipulée/j[1]**	**µg/kg m.a. manipulée**				
Traiteur	5,98	0,88	0,016	0,00000726	0,00000120	652 000
Ensacheur, couseur, empileur		17,67	0,89	0,000145	0,0000665	26 000
Combinaison par-dessus une couche unique de vêtements et gants	**g m.a./ 100 kg de semences**	**µg/g m.a./100 kg de semences**				
Nettoyeur	6,5	18,46	0,64	0,000165	0,0000520	25 300
Nettoyeur + traiteur[6]		Sans objet	Sans objet	0,000172	0,0000532	24 400
B. Maïs (de grande culture, doux et à éclater)						
Scénario		**Exposition unitaire**		**Exposition[2,5] (mg/kg p.c./j)**		**ME[4]**
		Cutanée	**Inhalation**	**Cutanée[3]**	**Inhalation**	**Combinée**
Couche unique de vêtements et gants	**kg m.a. manipulée/j[1]**	**µg/kg m.a. manipulée**				
Traiteur	9,375	0,88	0,016	0,0000113	0,00000188	416 000
Ensacheur, couseur, empileur		17,67	0,89	0,000228	0,0000104	16 600
Combinaison par-dessus une couche unique de vêtements et gants	**g m.a./ 100 kg de semences**	**µg/g m.a./100 kg de semences**				
Nettoyeur	7,5	18,46	0,64	0,000190	0,0000600	22 000
Nettoyeur + traiteur[6]		Sans objet	Sans objet	0,000202	0,0000619	20 900
C. Légumineuses (soja, vertes ou sèches sauf le dolique et le pois de grande culture)						
Scénario		**Exposition unitaire**		**Exposition[2,5] (mg/kg p.c./j)**		**ME[4]**
		Cutanée	**Inhalation**	**Cutanée[3]**	**Inhalation**	**Combinée**
Couche unique de vêtements et gants	**kg m.a. manipulée/j[1]**	**µg/kg m.a. manipulée**				
Traiteur	4,725	0,88	0,016	0,00000572	0,000000945	826 000
Ensacheur, couseur, empileur		17,67	0,89	0,000115	0,0000526	32 900
Combinaison par-dessus une couche unique de vêtements et gants	**g m.a./ 100 kg de semences**	**µg/g m.a./100 kg de semences**				
Nettoyeur	7,5	18,46	0,64	0,000190	0,0000600	22 000
Nettoyeur + traiteur[6]		Sans objet	Sans objet	0,000196	0,0000609	21 400

D. Colza (variétés de qualité canola seulement, cultivars, variétés et/ou hybrides de ces cultures)						
Scénario		**Exposition unitaire**		**Exposition[2,5] (mg/kg p.c./j)**		**ME [4]**
		Cutanée	**Inhalation**	**Cutanée[3]**	**Inhalation**	**Combinée**
Couche unique de vêtements et gants	**kg m.a. manipulée/j [1]**	**µg/kg m.a. manipulée**				
Traiteur	5,025	0,88	0,016	0,00000608	0,00000101	776 000
Ensacheur, couseur, empileur		17,67	0,89	0,000122	0,0000559	30 900
Combinaison par-dessus une couche unique de vêtements et gants	**g m.a./ 100 kg de semences**	**µg/g m.a./100 kg de semences**				
Nettoyeur	7,5	18,46	0,64	0,000190	0,0000600	22 000
Nettoyeur + traiteur[6]		Sans objet	Sans objet	0,000196	0,0000610	21 400

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences traitées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] Pour les traiteurs et les ensacheurs, couseurs, empileurs :

$$\text{Exposition (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée par jour)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{\text{80 kg p.c.} \times 1\,000\ \text{µg/mg}}$$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] DSENO pour l'exposition cutanée et par inhalation = 5,5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100

[5] Pour le personnel affecté au nettoyage, les expositions unitaires sont normalisées par rapport à la dose d'application (la dose d'application maximale proposée a été utilisée). Par conséquent :

$$\text{Exposition (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{Exposition unitaire (µg m.a./g m.a./100 kg de semences)} \times \text{dose d'application (g m.a./100 kg de semences)}}{\text{80 kg p.c.} \times 1\,000\ \text{µg/mg}}$$

Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[6] La tâche du nettoyeur dure moins de 1 h/j et on suppose donc qu'il peut être affecté à d'autres tâches telles que le traitement.

Un excès de risque unitaire pour le cancer (q_1*) a été mis en évidence et une évaluation des risques de cancer a donc été requise pour l'exposition professionnelle. Le risque de cancer est estimé en extrapolant la dose journalière moyenne (DJM) sur la durée de vie travaillée moyenne pour obtenir une dose journalière moyenne pour la durée de la vie (DJMDV). La DJMDV est comparée au quotient de risque de cancer pour déterminer le risque de cancer. Les données pour le maïs sont utilisées, car elles correspondent à la plus forte exposition journalière parmi les semences proposées et à la durée de traitement commerciale annuelle la plus longue parmi les cultures proposées. Les personnes devraient travailler au maximum 206 jours par an (maximum atteint dans le cas du maïs) et peuvent travailler jusqu'à 40 ans dans une installation commerciale. Un risque inférieur à 1×10^{-5} est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs.

Le tableau 3.4.2.1.1B présente les risques de cancer estimés pour le traitement commercial des semences de maïs à l'aide du fongicide Intego Solo. Aucun risque préoccupant de cancer n'a été identifié pour l'exposition à l'éthaboxame dans le cadre du traitement commercial des semences du maïs, des céréales, des légumineuses et du colza à l'aide du fongicide Intego Solo. Les risques de cancer pour les traiteurs commerciaux étaient tous inférieurs à 5×10^{-8}, inférieurs à 1×10^{-6} pour les ensacheurs et inférieurs à 1×10^{-6} pour les nettoyeurs.

Tableau 3.4.2.1.1B Risques de cancer estimés pour les travailleurs qui appliquent le fongicide Intego Solo dans des installations commerciales de traitement des semences

Maïs							
Scénario		**Exposition unitaire**		**DJM [2, 4] (mg/kg p.c./j)**		**DJMDV[6] (mg/kg p.c./j)**	**Risque de cancer[7] (mg/kg p.c./j)$^{-1}$**
		Cutanée	**Inhalation**	**Cutanée[3]**	**Inhalation**		
Couche unique de vêtements et gants	**kg m.a. manipulée/ j[1]**	**µg/kg m.a. manipulée**					
Traiteur, applicateur	6,75	0,88	0,016	$8,17 \times 10^{-6}$	$1,35 \times 10^{-6}$	$2,76 \times 10^{-6}$	5×10^{-8}
Ensacheur, couseur, empileur		17,67	0,89	0,000164	$7,51 \times 10^{-5}$	$6,92 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}
Combinaison par-dessus une couche unique de vêtements et gants	**g m.a./ 100 kg de semences**	**µg/g m.a./100 kg de semences**					
Nettoyeur	7,5	18,46	0,64	0,000190	$6,00 \times 10^{-5}$	$7,25 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}
Nettoyeur + traiteur [5]		Sans objet	Sans objet	0,000199	$6,14 \times 10^{-5}$	$7,52 \times 10^{-5}$	1×10^{-6}

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences traitées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] Pour les traiteurs, applicateurs et les ensacheurs, couseurs, empileurs :

$$\text{DJM (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée/j)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{\text{80 kg p.c.} \times 1\,000\ \text{µg/mg}}$$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] Pour le personnel affecté au nettoyage, les expositions unitaires sont normalisées par rapport à la dose d'application (la dose d'application maximale proposée a été utilisée). Par conséquent :

$$\text{DJM (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{Exposition unitaire (µg m.a./g m.a./100 kg de semences)} \times \text{dose d'application (g m.a./100 kg de semences)}}{\text{80 kg p.c.} \times 1\,000\ \text{µg/mg}}$$

[5] La tâche du nettoyeur dure moins de 1 h par jour et on suppose donc qu'il peut être affecté à d'autres tâches telles que le traitement.

[6] $\text{DJMDV (mg/kg p.c./j)} = \frac{\text{DJM} \times \text{nombre de jours d'exposition/an} \times \text{40 ans d'exposition}}{\text{365 j} \times \text{78 ans}}$

[7] Risque de cancer = DJMDV × q_1*; q_1* = 0,0196

3.4.2.2 Exposition pendant le traitement des semences à la ferme et risques connexes

Des personnes peuvent être exposées à l'éthaboxame pendant qu'elles traitent des semences sur une exploitation agricole. Aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine durant le traitement de semences à la ferme. Par conséquent, des données de substitution ont été employées pour l'estimation des risques d'exposition des travailleurs qui traitent des semences sur une exploitation agricole.

3.4.2.2.1 Groupe de cultures 15 (céréales, sauf le maïs), groupe de cultures 6 (graines et gousses de légumineuses)

Le fongicide Intego Solo est destiné à être utilisé par des traiteurs commerciaux en mesure de traiter des semences de céréales (sauf le maïs) et de légumineuses à la ferme. L'exposition des travailleurs a été évaluée pour le traitement des semences au moyen d'un système de transfert ouvert.

Pour évaluer l'exposition des travailleurs durant le traitement des semences à la ferme, on a utilisé une étude de substitution déjà examinée, fondée sur la dosimétrie passive, qui visait à mesurer l'exposition des traiteurs, des ensacheurs et des nettoyeurs durant le traitement de semences à la ferme. Douze travailleurs portant une couche unique de vêtements et des gants ont été suivis durant les tâches de mélange, de chargement et d'application du produit ainsi que durant la mise en sachet et le nettoyage du matériel utilisé. L'exposition cutanée de chaque travailleur a été mesurée par dosimétrie passive à l'aide d'un dosimètre couvrant le corps entier ainsi que par le dosage des eaux de rinçage des mains et des lingettes utilisées pour rincer le visage et le cou. L'exposition par inhalation a été mesurée à l'aide d'une pompe individuelle d'échantillonnage de l'air. Les valeurs d'exposition ont été normalisées en fonction de la quantité de matière active manipulée par jour. Le 90^{e} percentile a été utilisé pour toutes les activités, car le nombre des réplicats et le taux de récupération sur le terrain étaient faibles.

Les capacités de traitement des semences de légumineuses et de céréales sur l'exploitation ont été déterminées à partir des valeurs par défaut de l'ARLA. La quantité manipulée pour les semences de légumineuses (groupe de cultures 6) sera représentée par la plus haute valeur pour les légumineuses, celle pour les pois, soit 19 000 kg de semences par jour. La quantité manipulée pour les semences de céréales (groupe de cultures 15) sera représentée par la plus haute valeur pour la plantation du blé, soit 13 500 kg de semences plantées par jour. Ces cultures représentatives devraient constituer la majeure partie des semences traitées à la ferme au Canada et leur seule prise en compte ne devrait pas entraîner une sous-estimation de la capacité de traitement des autres types de semences inscrites sur l'étiquette.

Le tableau 3.4.2.2.1A présente le risque estimé pour le traitement à la ferme des semences des légumineuses et des céréales à petits grains à l'aide du fongicide Intego Solo. Les ME étaient supérieures à la ME cible de 100. Aucun risque professionnel préoccupant pouvant résulter de l'exposition à l'éthaboxame n'a été identifié pour le traitement des semences des céréales à petits grains et des légumineuses avec le fongicide Intego Solo à l'aide d'un système de transfert ouvert si les travailleurs portent l'équipement de protection individuelle utilisé dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.2.1A Exposition et risques estimés pour les travailleurs qui traitent des /semences à la ferme à l'aide du fongicide Intego Solo

Culture	Quantité manipulée[1] (kg m.a./j)	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)		Exposition[2] (mg/kg p.c./j)		ME[4]
		Cutanée	Inhalation	Cutanée[3]	Inhalation	
Légumineuses	1,4	142	7,83	0,000278	0,000139	13 200
Céréales	0,88	142	7,83	0,000171	0,0000859	21 400

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences traitées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] Exposition (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée/j)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{80 \text{ kg p.c.} \times 1\,000 \text{ µg/mg}}$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] DSENO pour l'exposition cutanée et par inhalation = 5,5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100

Comme dans le cas du traitement commercial, une évaluation du risque de cancer a été requise pour le traitement des semences à la ferme. Les personnes concernées ne devraient pas effectuer cette tâche plus que 10 jours par an et travailler plus de 40 ans. Un risque inférieur à 1×10^{-5} est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs. Aucun risque préoccupant de cancer n'a été identifié pour l'exposition à l'éthaboxame dans le cadre du traitement à la ferme des semences de céréales et de légumineuses à l'aide du fongicide Intego Solo. Le risque de cancer pour le traitement des semences à la ferme était inférieur à 1×10^{-7} pour les légumineuses et inférieur à 7×10^{-8} pour les céréales (tableau 3.4.2.2.1B).

Tableau 3.4.2.2.1B Risques estimés de cancer pour les travailleurs qui traitent des semences à la ferme à l'aide du fongicide Intego Solo

Culture	Quantité manipulée[1] (kg m.a./j)	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)		DJM[2] (mg/kg p.c./j)		DJMDV[4] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[5] $(\text{mg/kg p.c./j})^{-1}$
		Cutanée	Inhalation	Cutanée[3]	Inhalation		
Légumineuses	1,4	142	7,83	0,000278	0,000139	$2,97 \times 10^{-5}$	1×10^{-7}
Céréales	0,88	142	7,83	0,000171	0,0000859	$4,37 \times 10^{-5}$	7×10^{-8}

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences traitées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] DJM (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée/j)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{80 \text{ kg p.c.} \times 1\,000 \text{ µg/mg}}$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] DJMDV (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{DJM} \times 10 \text{ jours d'exposition/an} \times \text{nombre d'années d'exposition}}{365 \text{ j} \times 78 \text{ ans}}$

[5] Risque de cancer = DJMDV × q_1^*; q_1^* = 0,0196

3.4.2.3 Exposition pendant la plantation et risques connexes

Des personnes peuvent être exposées à l'éthaboxame lorsqu'elles plantent les semences traitées. Aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour l'évaluation de l'exposition humaine durant la plantation de semences traitées. Par conséquent, des données de substitution ont été employées pour l'estimation des risques d'exposition pour les travailleurs qui plantent des semences traitées.

3.4.2.3.1 Groupe de cultures 15 (céréales), groupe de cultures 6 (graines et gousses de légumineuses) et groupe de cultures 20A

Les semences de maïs, de légumineuses et de colza traitées à l'aide du fongicide Intego Solo peuvent être plantées sur des exploitations agricoles au Canada. L'exposition des travailleurs a été évaluée pour le semis au moyen d'un système de transfert ouvert de semences traitées à l'éthaboxame.

Pour évaluer l'exposition des travailleurs durant la plantation de semences traitées à l'éthaboxame, on a utilisé une étude de dosimétrie passive de substitution déjà examinée, qui visait à mesurer l'exposition des travailleurs affectés au chargement et à la plantation de semences traitées ainsi qu'au nettoyage du matériel utilisé. Treize travailleurs portant une couche unique de vêtements et des gants ont été suivis durant les tâches de chargement et de plantation ainsi que durant le nettoyage du matériel. L'exposition cutanée de chaque travailleur a été mesurée par dosimétrie passive à l'aide d'un dosimètre couvrant le corps entier et par le dosage des eaux de rinçage des mains et des lingettes utilisées pour rincer le visage et le cou. L'exposition par inhalation a été mesurée à l'aide d'une pompe individuelle d'échantillonnage de l'air. Les valeurs d'exposition ont été normalisées en fonction de la quantité de matière active manipulée par jour. La moyenne arithmétique a été utilisée pour toutes les activités, car le nombre de réplicats et les taux de récupération étaient suffisants.

Les capacités de semis des semences de céréales, de maïs, de légumineuses et de colza ont été déterminées à partir des valeurs par défaut de l'ARLA. La quantité plantée par jour pour chaque groupe de cultures a été choisie en sélectionnant, dans chaque groupe, la culture pour laquelle la quantité moyenne de semences plantées par jour était la plus grande. La quantité plantée par jour dans le cas des légumineuses correspond à celle des pois (19 000 kg de semences/j), la quantité des céréales correspond à celle du blé (13 500 kg de semences/j), la quantité des oléagineux correspond à celle du canola (600 kg de semences/j), et celle du maïs correspond à 1 350 kg de semences/j. Ces cultures représentatives devraient constituer la majeure partie des semences plantées au Canada et leur seule prise en compte ne devrait pas entraîner une sous-estimation de la quantité plantée pour les autres types de semences inscrites sur l'étiquette.

Le tableau 3.4.2.3.1A présente le risque estimé pour la plantation de semences de colza, de maïs, de légumineuses et de céréales à petits grains traitées à l'éthaboxame. Les ME étaient supérieures à la ME cible de 100. Aucun risque professionnel préoccupant pouvant résulter de l'exposition à l'éthaboxame n'a été identifié pour la plantation de semences traitées au fongicide Intego Solo à l'aide d'un semoir à cabine ouverte si les travailleurs portent l'équipement de protection individuelle utilisé dans l'étude de substitution.

Tableau 3.4.2.3.1A Exposition et risques estimés pour la plantation des semences traitées à l'aide du fongicide Intego Solo

Scénario	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)		kg de semences plantées par jour	Dose d'application (kg m.a./kg de semences)	kg m.a. manipulée/j[1]	Exposition[2] (mg/kg p.c./j)		ME[4]
	Cutanée	Inhalation				Cutanée[3]	Inhalation	Combinée
Oléagineux	12 580	250	600	0,000075	0,045	0,000778	$2,43 \times 10^{-6}$	7 040
Maïs	12 580	250	1 350	0,000075	0,10125	0,00175	$5,47 \times 10^{-6}$	3 130
Légumineuses	12 580	250	19 000	0,000075	1,425	0,0246	$7,70 \times 10^{-5}$	222
Céréales	12 580	250	13 500	0,000065	0,8775	0,0152	$4,74 \times 10^{-5}$	361

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences plantées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] Exposition (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée/j)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{\text{80 kg p.c.} \times \text{1 000 µg/mg}}$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] DSENO pour l'exposition cutanée et par inhalation = 5,5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100

Une évaluation du risque de cancer a été requise pour la plantation des semences traitées. Les personnes concernées devraient planter les semences environ 10 jours par an et travailler au maximum 40 ans sur l'exploitation agricole. Un risque inférieur à 1×10^{-5} est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs. Le risque de cancer associé à la plantation est bien inférieur à 7×10^{-6} (tableau 3.4.2.3.1B). Aucun risque préoccupant de cancer n'a été identifié pour l'exposition à l'éthaboxame dans le cadre de la plantation de semences traitées à l'aide du fongicide Intego Solo.

Tableau 3.4.2.3.1B Risques estimés de cancer pour les travailleurs qui plantent des semences traitées à l'aide du fongicide Intego Solo

Culture	Quantité manipulée[1] (kg m.a./j)	Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée)		DJM[2] (mg/kg p.c./j)		DJMDV[4] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[5] $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$
		Cutanée	Inhalation	Cutanée[3]	Inhalation		
Oléagineux	0,045	12 580	250	0,000778	$2,43 \times 10^{-6}$	$1,10 \times 10^{-5}$	2×10^{-7}
Maïs	0,10125	12 580	250	0,00175	$5,47 \times 10^{-6}$	$2,47 \times 10^{-5}$	5×10^{-7}
Légumineuses	1,425	12 580	250	0,0246	$7,70 \times 10^{-5}$	0,000347	7×10^{-6}
Céréales	0,8775	12 580	250	0,0152	$4,74 \times 10^{-5}$	0,000214	4×10^{-6}

[1] kg m.a. manipulée par jour = kg de semences traitées/j × dose d'application (kg m.a./kg de semences).

[2] DJM (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{Exposition unitaire (µg/kg m.a. manipulée/j)} \times \text{kg m.a. manipulée/j}}{\text{80 kg p.c.} \times \text{1 000 µg/mg}}$

[3] Exposition cutanée ajustée en prenant un taux d'absorption cutanée de 11 %.

[4] DJMDV (mg/kg p.c./j) = $\frac{\text{DJM} \times \text{10 jours d'exposition/an} \times \text{40 ans d'exposition}}{\text{365 j} \times \text{78 ans}}$

[5] Risque de cancer = DJMDV × q_1*; q_1* = 0,0196

3.4.2.4 Exposition pendant le traitement et la plantation à la ferme et risques connexes

Des personnes peuvent être exposées à l'éthaboxame pendant qu'elles traitent des semences à la ferme et lorsqu'elles plantent ensuite ces semences traitées dans la même journée.

3.4.2.4.1 Groupe de cultures 15 (céréales), groupe de cultures 6 (graines et gousses de légumineuses) et groupe de cultures 20A

L'utilisation du fongicide Intego Solo est proposée pour le traitement des semences de céréales et de légumineuses à la ferme. Les agriculteurs peuvent ainsi traiter les semences puis les planter dans la même journée. Les expositions estimées pour le traitement à la ferme (tableau 3.4.2.2.1A) ont été combinées à celles estimées pour la plantation (tableau 3.4.2.3.1A). Les ME étaient supérieures à la ME cible de 100 (tableau 3.4.2.4.1A). Aucun risque préoccupant n'a été identifié pour l'exposition à l'éthaboxame dans le cadre du traitement à la ferme puis de la plantation des semences des céréales et des légumineuses traitées à l'aide du fongicide Intego Solo.

Tableau 3.4.2.4.1A Risques estimés pour les agriculteurs qui traitent des semences à l'aide du fongicide Intego Solo puis les plantent

Culture	Exposition sur l'exploitation agricole (mg/kg p.c./j)		Exposition durant la plantation (mg/kg p.c./j)		ME[1]
	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation	
Légumineuses	0,000278	0,000139	0,0246	$7,70 \times 10^{-5}$	219
Céréales	0,000171	0,0000589	0,0152	$4,74 \times 10^{-5}$	355

[1] DSENO pour l'exposition cutanée et par inhalation = 5,5 mg/kg p.c./j; ME cible = 100
ME = DSENO / (exposition cutanée et par inhalation sur l'exploitation agricole + exposition cutanée et par inhalation pendant la plantation)

Les doses journalières moyennes liées au traitement à la ferme (tableau 3.4.2.2.1B) ont été combinées aux DJM liées à la plantation (tableau 3.4.2.3.1B). La dose journalière moyenne combinée, pour la durée de la vie, liée au traitement à la ferme et à la plantation a été calculée pour déterminer le risque de cancer. On estime que les personnes qui traitent et plantent à la ferme effectuent ces activités approximativement 10 jours par an, et travaillent jusqu'à 40 années. Un risque inférieur à 1×10^{-5} est généralement considéré comme acceptable pour les populations de travailleurs. Aucun risque préoccupant de cancer n'a été identifié pour l'exposition à l'éthaboxame dans le cadre du traitement de semences à l'aide du fongicide Intego Solo et de leur plantation.

Tableau 3.4.2.4.1B Risques estimés de cancer pour les agriculteurs qui traitent des semences à l'aide du fongicide Intego Solo puis les plantent

Culture	DJM sur l'exploitation agricole (mg/kg p.c./j)		DJM liée à la plantation (mg/kg p.c./j)		DJMDV[1] (mg/kg p.c./j)	Risque de cancer[2] $(mg/kg\ p.c./j)^{-1}$
	Cutanée	Inhalation	Cutanée	Inhalation		
Légumineuses	0,000278	0,000139	0,0246	$7,70 \times 10^{-5}$	0,000353	7×10^{-6}
Céréales	0,000171	0,0000589	0,0152	$4,74 \times 10^{-5}$	0,000218	4×10^{-6}

[1] DJMDV (mg/kg p.c./j) =

$$\frac{\text{(DJM liée au traitement sur site + DJM liée à la plantation)} \times \text{10 jours d'exposition/an} \times \text{40 ans d'exposition}}{365\ \text{j} \times 78\ \text{ans}}$$

[2] Risque de cancer = DJMDV × q_1*; q_1* = 0,0196

3.4.3 Exposition en milieu résidentiel et risques connexes

L'exposition occasionnelle devrait être négligeable puisque les possibilités de dérive du produit sont minimales pendant la plantation des semences traitées.

3.5 Exposition aux résidus dans les aliments

3.5.1 Concentrations dans l'eau potable

Les concentrations d'éthaboxame prévues dans l'environnement (CPE) dans les sources potentielles d'approvisionnement en eau potable (eaux souterraines et eaux de surface) ont été calculées à l'aide de modèles de simulation numériques. Les CPE d'éthaboxame dans les eaux souterraines ont été calculées à l'aide du modèle PRZMGW qui permet de simuler le lessivage du produit à travers un profil pédologique à plusieurs couches sur une période de 50 ans. Les concentrations calculées à l'aide du modèle PRZMGW sont fondées sur le mouvement du pesticide dans les eaux souterraines peu profondes. Les CPE d'éthaboxame dans les eaux de surface ont été calculées à l'aide des modèles PRZM et EXAMS, qui permettent de simuler le ruissellement d'un pesticide à partir d'un champ traité vers un plan d'eau adjacent et le devenir du pesticide dans ce plan d'eau. Les concentrations de pesticide dans les eaux de surface ont été estimées pour un petit réservoir.

Une évaluation de niveau 1 a été effectuée pour l'eau potable en formulant des hypothèses prudentes en ce qui concerne le devenir dans l'environnement, la dose et le calendrier d'application ainsi que la géographie locale. Cette estimation de niveau 1 de la CPE devrait permettre, à l'avenir, d'étendre l'application de cette dose d'application à d'autres cultures pour le traitement des semences. Le tableau 3.5.1-1 détaille les données concernant l'application et les principales caractéristiques du devenir dans l'environnement utilisées pour les simulations. Vingt-six dates d'application de départ, entre avril et octobre, ont été utilisées pour les simulations. Pour tous les scénarios, les simulations ont été faites sur 50 ans. Les valeurs de CPE les plus élevées obtenues à l'issue de ces simulations sont présentées dans le tableau 3.5.1-2 ci-dessous. Des précisions concernant les données d'entrée et les calculs utilisés pour la simulation dans l'eau peuvent être obtenues sur demande.

Tableau 3.5.1-1 Principales données d'entrée fournies aux modèles de déplacement dans les eaux souterraines et les eaux de surface aux fins de l'évaluation de niveau 1 de l'éthaboxame

Type de données d'entrée	Paramètre	Valeur
Renseignements sur l'application	Culture(s) visée(s) par le traitement	Orge, haricots, bourrache, sarrasin commun, canola (colza), moutarde d'Abyssinie, pois chiche, maïs, crambé, saliquier, vipérine, lin, caméline, vélar d'Orient, lentilles, lesquerelle, lunaire, lupin, limnanthe, asclépiade, millet, graines de moutarde, avoine, pois (verts), pois cajan sec, graines de pavot, radis oléagineux, seigle d'automne et de printemps, sésame19, soja, graines immatures de soja, julienne des dames, téosinte, triticale et blé
	Dose d'application maximale permise par an (g m.a./ha)	22,53
	Dose d'application maximale pour chaque application (g m.a./ha)	22,53
	Nombre maximal d'applications par an	1
	Méthode d'application	Traitement des semences
Caractéristiques relatives au devenir dans l'environnement	Demi-vie d'hydrolyse à pH 7 (j)	Stable
	Demi-vie de photolyse dans l'eau (j)	4,46
	K_{CO} d'absorption (ml/g)	409,6 (20^e percentile de cinq valeurs de K_{CO} pour le « produit chimique »)
	Demi-vie de biotransformation aérobie dans le sol (j)	5,2 (90^e percentile pour la limite supérieure de confiance par rapport à la moyenne de quatre valeurs de la demi-vie ajustées à 25 °C)
	Demi-vie de biotransformation aérobie en milieu aquatique (j)	51,9 (la plus élevée des deux valeurs)
	Demi-vie de biotransformation anaérobie en milieu aquatique (j)	151 (seule valeur disponible)

Table 3.5.1-2 Concentrations estimées dans l'environnement d'éthaboxame dans les sources potentielles d'eau potable selon l'évaluation de niveau 1

Pesticide	Eaux souterraines (µg m.a./L)		Eaux de surface (µg m.a./L)	
			Réservoir	
	Par jour[1]	Par an[2]	Par jour[3]	Par an[4]
Éthaboxame	0	0	1,2	0,15

1 90e percentile des concentrations moyennes par jour
2 90e percentile des concentrations moyennes par an
3 90e percentile des concentrations maximales par an
4 90e percentile des concentrations moyennes par an

3.5.2 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale

Pour les besoins de l'évaluation des risques et de l'application de la loi, le résidu dans les produits d'origine végétale ou animale est l'éthaboxame. Les méthodes d'analyse aux fins de la collecte de données et de l'application de la loi sont valides pour quantifier les résidus d'éthaboxame dans diverses matrices végétales. Les résidus d'éthaboxame sont stables dans le soja jusqu'à 227 jours lorsqu'ils sont conservés dans un congélateur à -20 °C. Les produits alimentaires bruts n'ont pas été traités, car les résidus, si présents, n'étaient pas quantifiables. Aucun résidu quantifiable découlant du profil d'emploi actuel pour le traitement des semences ne devrait être présent dans les matrices d'animaux d'élevage. Les études menées aux États-Unis, incluant des régions de production représentatives de celles rencontrées au Canada et utilisant des préparations commerciales contenant de l'éthaboxame à des doses approuvées et à des doses excessives pour mesurer l'absorption du produit par le canola, le maïs, le sorgho, le blé, le soja et le soja ayant des graines immatures sont acceptables pour appuyer la concentration maximale proposée pour les résidus.

3.5.3 Risques alimentaires

Les risques alimentaires aigus et chroniques (cancer et autres effets) ont été évalués à l'aide du Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID™, version 2.16) qui utilise les données à jour sur la consommation tirées du programme d'enquêtes intitulé Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals du United States Department of Agriculture (1994-1996 et 1998).

3.5.3.1 Résultats et caractérisation de l'exposition chronique par le régime alimentaire

Les critères suivants ont été appliqués pour l'analyse de base des risques liés à l'exposition chronique à l'éthaboxame par le régime alimentaire : 100 % des plantes cultivées sont traitées, facteurs de transformation par défaut et concentrations des résidus dans les produits végétaux issus de l'agriculture basées sur les LMR. L'exposition alimentaire chronique de base attribuable

à l'ensemble des usages alimentaires de l'éthaboxame qui reçoivent un appui (et à eux seuls), pour l'ensemble de la population, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population, est inférieure à 1 % de la DJA. L'exposition globale attribuable aux aliments et à l'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique par le régime alimentaire à l'éthaboxame attribuable à la consommation de nourriture et d'eau potable est inférieure à 1 % (0,000101 mg/kg p.c./j) de la DJA pour la population totale. L'exposition la plus importante concerne les enfants âgés de 3 à 5 ans et équivaut à moins de 1 % (0,000231 mg/kg p.c./j) de la DJA.

On a mené une évaluation approfondie des risques chroniques de cancer à partir des mêmes critères que ceux utilisés pour l'évaluation des risques chroniques autres que les risques de cancer, sauf que la concentration des résidus dans les produits végétaux issus de l'agriculture était basée sur la limite de quantification (LQ) de la méthode de vérification réglementaire, car aucun résidu n'était détectable dans les études d'absorption et les essais sur des cultures en champ. Le risque de cancer à vie lié à l'exposition à l'éthaboxame présent dans les aliments et l'eau potable a été estimé à 1×10^{-6} pour la population générale, ce qui est jugé acceptable sur le plan sanitaire.

3.5.3.2 Résultats et caractérisation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire

Les hypothèses suivantes ont été posées pour l'analyse de base des risques liés à l'exposition aiguë à l'éthaboxame par le régime alimentaire : 100 % des plantes cultivées sont traitées, les facteurs de transformation sont posés égaux aux valeurs par défaut, et les concentrations des résidus à la surface ou dans les produits végétaux issus de l'agriculture sont prises égales aux LMR. L'exposition alimentaire chronique de base (aliments seulement) attribuable à l'ensemble des denrées approuvées pour un traitement à l'éthaboxame, pour l'ensemble de la population, y compris les nourrissons et les enfants, et tous les sous-groupes représentatifs de la population, est inférieure à 1 % de la DARf. L'exposition globale attribuable à la consommation d'aliments et d'eau potable est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition est inférieure à 1 % (0,000286 mg/kg p.c./j) de la DARf pour la population générale. L'exposition la plus importante concerne tous les nourrissons (moins de 1 an) et est inférieure à 1 % (0,000520 mg/kg p.c./j) de la DARf.

3.5.4 Exposition globale et risques connexes

Le risque global associé à l'éthaboxame découle de l'exposition associée à la consommation de nourriture et d'eau potable seulement puisque le produit n'est pas utilisé en milieu résidentiel.

3.5.5 *Limites maximales de résidus*

Tableau 3.5.5 Limites maximales de résidus proposées

Denrées	LMR recommandée (ppm)
Groupe de cultures 6 : graines et gousses de légumineuses (sauf le dolique et le pois de grande culture)	0,02
Groupe de cultures 15 : céréales (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage)	0,02
Sous–groupe de cultures 20A : colza	0,02

Une LMR est proposée pour chaque denrée faisant partie des groupes de cultures présentés à la page Groupes de cultures et propriétés chimiques de leurs résidus dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada.

Pour de plus amples renseignements sur les LMR, sur la conjoncture internationale et sur leurs incidences commerciales, veuillez consulter l'annexe II.

La nature des résidus dans les matrices animales et végétales, les méthodes d'analyse, les données tirées des essais sur le terrain et les estimations du risque alimentaire chronique et aigu sont présentées aux tableaux 1, 5 et 7 de l'annexe I.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Compte tenu des études en laboratoire en conditions aérobies, l'éthaboxame est non persistant dans les milieux terrestres et légèrement persistant dans l'eau. Dans des conditions anaérobies, l'éthaboxame est modérément persistant à persistant dans les deux milieux. En plus de la biotransformation aérobie dans le sol ou dans l'eau, la photolyse en milieu aquatique peut être une importante voie de transformation du produit près de la surface des plans d'eau. La phototransformation sur le sol n'est pas une voie importante de dissipation de l'éthaboxame. L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation importante de l'éthaboxame dans l'environnement. L'éthaboxame ne devrait pas se volatiliser à partir de la surface de l'eau ou des surfaces humides. Il présente une mobilité modérée dans le sol et un faible potentiel de lessivage dans la colonne de sol. La modélisation fondée sur des hypothèses prudentes de la mobilisation de l'éthaboxame dans les milieux aqueux montre que ce produit ne devrait pas atteindre les eaux souterraines. Aucune étude relative à la dissipation dans les milieux terrestres n'a été présentée pour l'éthaboxame. L'éthaboxame ne se bioconcentre pas dans les poissons.

Les produits de transformation LGC-32524, LGC-32533, LGC-32799 et l'acide 2-thiophène-carboxylique étaient les principaux produits formés dans le sol et ont été également trouvés dans l'eau en quantités minimes, sauf LGC-32799 qui s'est uniquement formé dans l'étude de la photolyse sur le sol. Le principal produit de transformation, LGC-35525, et un autre produit majeur décrit comme étant un acide carboxylique ont été formés dans l'étude de la photolyse en milieu aqueux. Dans le sol, les produits de transformation finissent par se dissiper et n'être plus présents qu'en très faibles concentrations. Dans l'eau, les produits de transformation ont tendance à être stables ou à se dissiper plus lentement, notamment pour ce qui est des produits de transformation principaux LGC-32533, LGC-35525 et l'acide 2-thiophène-carboxylique ainsi que d'autres produits de transformation mineurs. Cependant, dans le cadre du profil d'emploi proposé pour le traitement des semences, en raison de la faible dose d'application, de la dissipation rapide de l'éthaboxame et de ses produits de transformation dans le sol ainsi que de leur faible susceptibilité au lessivage, ces produits ne devraient pas atteindre les milieux aquatiques en quantités appréciables. Une extension du profil d'emploi pourrait à l'avenir nécessiter des travaux supplémentaires visant à évaluer les produits de transformation dans les milieux aquatiques.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Afin d'estimer le potentiel d'effets nocifs sur les espèces non ciblées, on intègre à l'évaluation des risques environnementaux les données d'exposition environnementale et les renseignements en matière d'écotoxicologie. Pour ce faire, on compare les concentrations d'exposition aux concentrations qui causent des effets nocifs. Les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) sont les concentrations de pesticide dans divers milieux, comme les aliments, l'eau, le sol et l'air. Les CPE sont déterminées au moyen de modèles standards qui tiennent compte de la ou des doses d'application, des propriétés chimiques et des caractéristiques liées au devenir dans l'environnement, dont la dissipation du pesticide entre les applications. Les renseignements écotoxicologiques comprennent les données de toxicité aiguë et de toxicité chronique pour divers organismes ou groupes d'organismes vivant dans les habitats terrestres et les habitats aquatiques, notamment les invertébrés, les vertébrés et les plantes. On peut modifier les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour tenir compte des différences possibles entre les sensibilités des espèces ainsi que de divers objectifs de protection (c'est-à-dire la protection à l'échelle de la collectivité, de la population ou de la personne).

En premier lieu, on effectue une évaluation préliminaire des risques afin de déterminer les pesticides ou les profils d'emploi particuliers qui ne présentent aucun risque pour les organismes non ciblés, ainsi que pour identifier les groupes d'organismes pour lesquels il y a des risques possibles. L'évaluation préliminaire des risques fait appel à des méthodes simples, à des scénarios d'exposition prudents (par exemple, une application directe à la dose cumulative maximale) et des critères d'effets toxicologiques traduisant la plus grande sensibilité. On obtient un quotient de risque en divisant l'exposition estimée par une valeur toxicologique appropriée (quotient de risque : exposition/toxicité). On compare ensuite ce quotient de risque au niveau préoccupant (1 pour la plupart des espèces, 0,4 pour les pollinisateurs et 2 pour les arthropodes utiles [un acarien prédateur et une guêpe parasitoïde]). Si le quotient de risque issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au niveau préoccupant, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au niveau préoccupant, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des

risques afin de mieux les caractériser. À cette étape, on prend en considération des scénarios d'exposition plus réalistes, comme la dérive de pulvérisation vers des habitats non ciblés, et on peut tenir compte de différents critères d'effet toxicologique. L'évaluation approfondie peut comprendre une caractérisation plus poussée des risques à partir de modèles d'exposition, de données de surveillance, de résultats d'études sur le terrain ou en mésocosmes, et de méthodes probabilistes d'évaluation des risques. Elle peut être approfondie jusqu'à ce que les risques soient suffisamment caractérisés ou jusqu'à ce qu'elle soit aussi fine que possible.

Les quotients de risque pour l'éthaboxame ont été calculés en supposant que la dose saisonnière maximale, soit 7,51 g m.a./100 kg de semences, est appliquée à chaque utilisation. C'est la densité de semis du pois qui entraîne la plus forte dose par hectare, soit 22,53 g m.a./ha.

4.2.1 Risques pour les organismes terrestres

Une évaluation des risques liés à l'utilisation de l'éthaboxame a été effectuée pour les organismes terrestres. Pour les études de toxicité aiguë, des facteurs d'incertitude valant 1/2 et 1/10 de la valeur de la CE_{50} (CL_{50}) sont utilisés pour modifier les valeurs de toxicité pour les invertébrés terrestres, les oiseaux et les mammifères au moment de calculer les quotients de risque (tableau 11 de l'annexe I). Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué à la concentration sans effet observé (CSEO) pour le critère d'effet chronique.

L'éthaboxame est pour ainsi dire non toxique pour les invertébrés, les oiseaux et les mammifères pendant une exposition aiguë. Une toxicité chronique a été observée chez les oiseaux et les mammifères, se traduisant notamment par une réduction du poids corporel (chez les mammifères) et des troubles de la reproduction (chez les oiseaux et les mammifères). Un résumé des données toxicologiques sur l'éthaboxame en milieu terrestre est présenté au tableau 8 de l'annexe I. L'évaluation préliminaire des risques pour l'éthaboxame est présentée au tableau 10 de l'annexe I pour les organismes terrestres autres que les oiseaux et les mammifères, et au tableau 12 de l'annexe I pour les oiseaux et les mammifères.

Lombrics : L'éthaboxame n'a pas présenté une toxicité aiguë pour les lombrics. Le quotient de risque associé à l'exposition aiguë des lombrics à l'éthaboxame n'a pas dépassé le niveau préoccupant au cours de l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame ne devrait donc poser qu'un risque négligeable pour les lombrics.

Abeilles : L'exposition aiguë par voie orale et par contact avec l'éthaboxame n'a pas entraîné de mortalité chez les abeilles domestiques. Les quotients de risque obtenus pour les expositions aiguës par contact et par voie orale sont tous inférieurs au niveau préoccupant et l'utilisation de l'éthaboxame ne devrait donc poser qu'un risque négligeable pour les pollinisateurs adultes. Aucune étude de la toxicité du produit pour les larves d'abeilles ou leur couvain n'a été présentée, mais une estimation prudente de l'exposition indique qu'il est peu probable que les larves d'abeilles soient exposées à un risque quelconque dans le cadre du profil d'utilisation proposé.

Arthropodes utiles : Aucune étude toxicologique portant sur les arthropodes utiles n'a été présentée. L'exposition de ces espèces à l'éthaboxame devant être minimale dans le cadre du profil d'emploi actuel, ce type d'étude n'est pas nécessaire pour le moment. Une telle étude pourra cependant être requise en cas d'extension future du profil d'emploi.

Oiseaux : L'éthaboxame ne s'est pas avéré toxique pour les oiseaux après une exposition aiguë ou par le régime alimentaire et aucune mortalité liée au traitement n'a été observée bien que des effets sublétaux tels qu'une diminution de la prise pondérale, du poids corporel et de la consommation alimentaire aient été observés. Après exposition de canards colvert, *Anas platyrhynchos*, à l'éthaboxame pendant la période de reproduction, la reproduction de ces oiseaux a été significativement touchée pour une concentration de 419 mg m.a./kg d'aliments, soit une dose alimentaire quotidienne de 55 mg m.a./kg p.c./j. La CSEO résultante était de 170 mg m.a./kg d'aliments, soit une dose de 22 mg m.a./kg p.c. Afin de caractériser le risque pour les oiseaux, on a considéré la probabilité d'excéder le critère d'effet toxicologique après ingestion de semences traitées. L'exposition des oiseaux à un pesticide par le biais de la consommation de semences traitées est fonction de la quantité de pesticide présent sur les graines, du poids corporel et du taux d'ingestion alimentaire de l'animal, et du nombre de graines disponibles à la consommation. Dans le cadre d'une évaluation préliminaire prudente, on a caractérisé le risque pour des classes génériques de petits, moyens et gros oiseaux. Pour l'évaluation préliminaire, on a posé comme hypothèse qu'une quantité illimitée de semences serait disponible pour la consommation sur une longue période et que l'alimentation des oiseaux serait composée à 100 % de semences traitées. En outre, les critères d'effet associés aux expositions aiguës par voie orale et par le régime alimentaire ont été divisés par un facteur d'incertitude de 10, afin de tenir compte des éventuelles différences de sensibilité entre les espèces et de la variation des niveaux de protection (par exemple à l'échelle de la communauté, de la population ou de l'individu). Les quotients de risque associés à l'exposition des oiseaux à l'éthaboxame de manière aiguë ou durant leur reproduction n'ont pas dépassé le niveau préoccupant durant l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame pour le traitement des semences devrait donc présenter un risque négligeable pour les oiseaux.

Mammifères : L'éthaboxame s'est avéré non toxique pour les mammifères pendant une exposition aiguë. Cependant, une étude de la toxicité pour la reproduction sur deux générations de rats après exposition orale par le régime alimentaire a révélé une toxicité pour les petits à partir de respectivement 52,6 et 56,1 mg m.a./kg p.c./j pour les mâles et les femelles. Les DSEO résultantes étaient respectivement de 16,2 et 17,6 mg m.a./kg p.c./j pour les mâles et les femelles. Pour caractériser le risque pour les mammifères, on a considéré la probabilité d'excéder le critère d'effet toxicologique après ingestion de semences traitées, comme on l'a fait précédemment pour les oiseaux. Les quotients de risque associés à l'exposition des mammifères à l'éthaboxame de manière aiguë, durant leur reproduction ou durant leur développement n'ont pas dépassé le niveau préoccupant au cours de l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame pour le traitement des semences devrait donc présenter un risque négligeable pour les mammifères.

Plantes vasculaires : Aucune étude toxicologique portant sur les plantes vasculaires n'a été présentée. L'exposition de ces espèces à l'éthaboxame devant être minimale dans le cadre du profil d'emploi actuel, ce type d'étude n'est pas nécessaire pour le moment. Une telle étude pourra cependant être requise en cas d'extension future du profil d'emploi.

4.2.2 Risques pour les organismes aquatiques

Une évaluation des risques d'exposition à l'éthaboxame des organismes aquatiques dulcicoles et marins a été menée à partir des données toxicologiques bien que l'on s'attende à une exposition minimale de ces organismes compte tenu des propriétés de ce produit chimique et de son profil d'emploi actuel pour le traitement des semences. Un résumé des données toxicologiques pour les organismes aquatiques est présenté au tableau 9 de l'annexe I.

Comme dans le cas de l'évaluation des risques pour les organismes terrestres, pour les études de toxicité aiguë, des facteurs d'incertitude valant 1/2 et 1/10 de la CE_{50} (CL_{50}) sont habituellement utilisés respectivement pour les plantes et les invertébrés aquatiques et pour les poissons au moment de calculer les quotients de risque (tableau 11 de l'annexe I). Aucun facteur d'incertitude n'est appliqué à la concentration sans effet observé (CSEO) pour le critère d'effet chronique.

L'éthaboxame a présenté une toxicité aiguë pour les invertébrés, les poissons, les crustacés et les mollusques. Des effets sur la reproduction ont également été observés chez les invertébrés et des signes de toxicité ont été signalés dans les études portant sur les premiers stades de vie des poissons (tableau 9 de l'annexe I). Les quotients de risque calculés dans le cadre de l'évaluation préliminaire pour l'éthaboxame sont résumés au tableau 13 de l'annexe I.

Invertébrés : L'exposition aiguë à l'éthaboxame a nui à la survie des daphnies et des crustacés marins. L'éthaboxame a également présenté une toxicité aiguë pour les mollusques, en modifiant l'épaisseur de leur coquille. L'exposition chronique à l'éthaboxame a nui à la reproduction des daphnies à 0,1 mg m.a./L et la CSEO correspondante vaut 0,05 mg m.a./L. Les quotients de risque associés à l'exposition des invertébrés dulcicoles et marins à l'éthaboxame n'ont pas dépassé le niveau préoccupant au cours de l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame ne devrait donc poser qu'un risque négligeable pour les invertébrés dulcicoles et marins. Aucune étude toxicologique sur les invertébrés dulcicoles ou marins vivant dans les sédiments n'a été présentée. Une étude de la toxicité chronique sur les mysidacés marins a été présentée, mais n'a pas satisfait aux exigences des directives, car aucun critère d'effet toxicologique n'a pu être déterminé. L'exposition des organismes aquatiques à l'éthaboxame devant être minimale dans le cadre du profil d'emploi actuel, aucune étude supplémentaire n'est nécessaire pour le moment. Une telle étude pourra cependant être requise en cas d'extension future du profil d'emploi.

Poissons : L'éthaboxame a nui à la survie de la truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, pendant une exposition aiguë, mais n'a pas présenté de toxicité aiguë pour la tête-de-boule, *Pimephales promelas*, à une concentration proche de la limite de solubilité ni pour le mené tête-de-mouton, *Cyprinodon variegates*, à une concentration limite unique de 3,1 mg m.a./L. En revanche, des effets sur la survie de la tête-de-boule ont été observés après une exposition durant les premières étapes de vie et après une exposition à court terme durant la reproduction à une concentration de 2,8 mg m.a./L. On a également observé des signes cliniques de toxicité chez les alevins qui ont survécu (CSEO = 0,88 mg m.a./L). Ces effets ont également été notés dans une étude similaire menée sur le mené tête-de-mouton à des concentrations supérieures ou égales à 0,42 mg m.a./L (CSEO = 0,17 mg m.a./L). Les quotients de risque associés à l'exposition des poissons dulcicoles et marins à l'éthaboxame n'ont pas dépassé le niveau préoccupant pendant l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame pour le traitement des semences devrait donc présenter un risque négligeable pour les poissons.

Amphibiens : Le risque encouru par les amphibiens exposés à l'éthaboxame a été caractérisé au cours de l'évaluation préliminaire en comparant les concentrations prévues dans 15 cm d'eau aux critères d'effet toxicologique les plus sensibles pour les poissons, utilisés ici comme substituts des formes de vie aquatiques des amphibiens. Les quotients de risque associés à l'exposition des amphibiens à l'éthaboxame de manière aiguë ou durant les premiers stades de leur vie n'ont pas dépassé le niveau préoccupant pendant l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame pour le traitement des semences ne devrait donc présenter qu'un risque négligeable pour les amphibiens.

Algues : L'éthaboxame ne s'est pas avéré toxique pour les algues vertes d'eau douce, *Pseudokirchneriella subcapitata*, pour des concentrations inférieures ou égales à 3,6 mg m.a./L. Le quotient de risque associé à l'exposition aiguë des algues d'eau douce à l'éthaboxame n'a pas dépassé le niveau préoccupant au cours de l'évaluation préliminaire. L'utilisation de l'éthaboxame ne devrait donc poser qu'un risque négligeable pour les algues d'eau douce. Aucune étude toxicologique sur les espèces marines n'a été présentée. L'exposition des organismes aquatiques à l'éthaboxame devant être minimale dans le cadre du profil d'emploi actuel, aucune étude n'est nécessaire pour le moment. Une étude pourra cependant être requise en cas d'extension future du profil d'emploi.

Plantes vasculaires aquatiques : Aucune étude toxicologique portant sur les plantes vasculaires aquatiques n'a été présentée. L'exposition de ces espèces à l'éthaboxame devant être minimale dans le cadre du profil d'emploi actuel, ce type d'étude n'est pas nécessaire pour le moment. Une telle étude pourra cependant être requise en cas d'extension future du profil d'emploi.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Au total, 35 essais ont été présentés pour appuyer les allégations proposées. Le fongicide Intego Solo a été testé contre les maladies des semences et des plants du blé (3 essais), du maïs (5 essais), du soja (8 essais), des pois chiches (7 essais), des lentilles (7 essais), des pois (1 essai), des haricots verts (1 essai) et du canola (3 essais). Les preuves scientifiques ont été recueillies pendant des essais au champ, en serre et in vitro. Dans la majorité des essais en champ, des applications généralisées ont été appliquées sur toutes les semences afin d'éviter tout effet confusionnel pouvant découler de l'action d'insectes nuisibles précoces et/ou de champignons pathogènes tels que les espèces des genres *Rhizoctonia* et *Fusarium*.

5.1.1.1 Suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les céréales (sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage)

Au total, trois essais en champ sur le blé ont été présentés pour appuyer l'allégation d'utilisation proposée. Au cours de l'essai effectué dans des conditions de pression élevée de la maladie, le fongicide Intego Solo a été mélangé en cuve avec du metconazole, mais ce dernier n'a pas été utilisé seul. Cependant, des doses croissantes du fongicide Intego Solo allant de 5,0 à 13,0 ml/100 kg de semences ont effectivement entraîné une augmentation significative de l'émergence des plants par rapport au semis témoin non traité. On a aussi observé une augmentation du nombre de jeunes plants émergents pendant l'utilisation du fongicide Intego Solo aux doses de 13,0 et 17,0 ml/100 kg de semences au cours des deux autres essais, qui ont été réalisés dans des conditions de pression faible de maladie. L'efficacité de l'éthaboxame contre les espèces du genre *Pythium* sur les semences de maïs, de soja, de pois chiches, de lentilles et de canola a été admise comme preuve supplémentaire à l'appui de l'allégation d'utilisation proposée. Compte tenu des similarités concernant la taille des graines, le développement des plants et la biologie des organismes nuisibles, l'extrapolation des résultats obtenus pour le blé aux céréales est considérée comme adéquate. L'utilisation du fongicide Intego Solo est appuyée à la dose de 13,0 à 17,0 ml/100 kg de semences pour la suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les céréales (sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage).

5.1.1.2 Suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez le maïs

Au total, cinq essais ont été présentés pour appuyer l'allégation proposée. Pendant deux des cinq essais présentés, le fongicide Intego Solo appliqué aux doses de 13,0 et 19,6 ml/100 kg de semences a provoqué une augmentation significative de l'émergence des plants et du rendement du maïs dans les champs naturellement infectés par des espèces du genre *Pythium*. Durant les trois autres essais, les doses d'éthaboxame appliquées n'ont pas eu d'effet sur la densité des plants. Le manque de signification statistique d'un traitement à l'autre et la densité variable des plants observée durant ces études sont probablement dus à des conditions de pression faible de

maladie. L'efficacité de l'éthaboxame contre les espèces du genre *Pythium* sur les semences de blé, de soja, de pois chiches, de lentilles et de canola a été admise comme preuve supplémentaire à l'appui de l'allégation d'utilisation proposée. L'utilisation du fongicide Intego Solo est appuyée à la dose de 13,0 à 19,6 ml/100 kg de semences pour la suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez le maïs.

5.1.1.3 Suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les légumineuses

Huit essais au champ ont été effectués sur le soja (4 essais), les pois chiches (2 essais) et les lentilles (2 essais). Les données fournies incluaient également cinq études en serre et deux études in vitro. L'identité du pathogène n'a pas été établie pour les essais au champ sur le soja. Par conséquent, les résultats obtenus à l'issue de ces essais sont considérés comme des preuves supplémentaires puisqu'il se peut que les symptômes de pourriture des semences aient résulté d'une infection par une espèce du genre *Pythium* ou par *Phytophthora sojae*.

L'utilisation du fongicide Intego Solo à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences a permis de réprimer de manière cohérente, au champ, la pourriture des semences et la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* lorsque la pression de la maladie était modérée à élevée. Généralement, le fongicide Intego Solo s'est avéré statistiquement comparable au fongicide Apron XL LS pour ce qui est de l'émergence des plans et du rendement. L'activité fongicide de l'éthaboxame contre diverses espèces du genre *Pythium* a été confirmée dans le cadre d'études en milieu contrôlé. L'efficacité de l'éthaboxame contre les espèces du genre *Pythium* sur les semences de blé, de maïs et de canola a été admise comme preuve supplémentaire à l'appui de l'allégation d'utilisation proposée. Compte tenu des similarités concernant la taille des graines et la biologie des cultures et des organismes nuisibles, l'extrapolation des résultats obtenus pour le soja, les pois chiches et les lentilles aux légumineuses est considérée comme adéquate. L'utilisation du fongicide Intego Solo est appuyée à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences pour la suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les légumineuses.

5.1.1.4 Répression de la pourriture des racines causée par *Phytophthora sojae* chez le soja

Trois essais en champ sur le soja ont été présentés pour appuyer l'allégation d'utilisation proposée. L'utilisation du fongicide Intego Solo appliqué à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences a permis de réprimer la pourriture des semences et la fonte des semis en prélevée causées par *Phytophthora sojae* et d'améliorer la vigueur des plants pendant les essais en champ. Par exemple, au cours d'un essai en Ohio, l'application de la dose proposée a permis d'augmenter la densité des plants de 139 % dans des conditions de pression élevée de la maladie. Ces résultats ont été associés à des augmentations substantielles du rendement. Le fongicide Intego Solo appliqué à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences a permis d'obtenir une meilleure émergence et un meilleur rendement qu'avec la dose d'application moindre de 17,0 ml/100 kg de semences pendant certains essais sur le soja. Le poids de la preuve indique que, compte tenu de ses propriétés systémiques, le fongicide Intego Solo réprimera également les infections de *Phytophtora* sur les racines de soja. L'utilisation du fongicide Intego Solo est appuyée à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences pour la répression de la pourriture précoce des racines causée par

P. sojae sur le soja seulement, car *P. sojae* choisit exclusivement cette culture comme hôte. D'autres renseignements sur la valeur sont requis pour confirmer la constance de l'efficacité du produit sur les racines de soja.

5.1.1.5 Répression de la pourriture des racines causée par *Aphanomyces euteiches* chez les légumineuses

Les difficultés associées à l'obtention de données sur le terrain pour *Aphanomyces euteiches* ont été prises en compte au cours de l'évaluation de la valeur. Les effets délétères causés par cet agent pathogène ne sont généralement observés dans les champs que lorsque sa population a pu prospérer pendant plusieurs années. L'inoculation artificielle d'*A. euteiches* n'est donc pas la méthode de choix pour tester l'efficacité du produit. Les essais doivent être menés dans des champs où des cultures sensibles ont été cultivées sur de nombreuses saisons, ce qui est rarement le cas vu que les agriculteurs utilisent des variétés résistantes et font tourner leurs cultures.

Trois essais en champ ont été effectués sur le pois chiche, le pois et le haricot vert. En plus, quatre études en milieu contrôlé (en serres et in vitro) ont été menées sur le pois chiche et les lentilles. L'essai en champ portant sur le pois chiche n'a pas été pris en considération pour appuyer l'allégation d'utilisation proposée, car l'inoculation artificielle d'*A. euteiches* n'a pas été couronnée de succès. L'essai en champ sur le pois a été effectué dans des conditions de pression faible de la maladie et l'efficacité du produit n'a pas été évaluée sur les racines. Une pression moyenne de maladie s'est développée dans le cas de l'essai en champ sur le haricot vert. Le fongicide Intego Solo, appliqué à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences, a permis de réduire significativement la gravité de la pourriture des racines (coté 3,6 sur une échelle de 0 à 10) par rapport au champ témoin non traité (coté 6,9) et au standard commercial, le fongicide Apron XL LS (coté 6,3). Ce niveau de protection correspond à une répression de la maladie. L'activité fongicide de l'éthaboxame sur *A. euteiches* a été confirmée dans le cadre des études en milieu contrôlé présentées.

Compte tenu des similarités concernant la taille des graines, la croissance des plants et la biologie des organismes nuisibles, l'extrapolation des résultats obtenus pour le haricot vert, le pois chiche et les lentilles aux légumineuses est considérée comme adéquate. Le poids de la preuve appuie l'utilisation du fongicide Intego Solo à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences pour la répression de la pourriture précoce des racines par *A. euteiches* chez les légumineuses. Intego Solo est le premier fongicide homologué pour cette combinaison d'organismes nuisibles et de cultures au Canada.

5.1.1.6 Suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les denrées du sous-groupe de cultures du colza

Trois essais en champ sur le canola ont été présentés pour appuyer l'allégation d'utilisation proposée. Une pression de maladie adéquate s'est développée pour deux des trois essais. L'application du fongicide Intego Solo aux doses de 13,0 et 19,6 ml/100 kg de semences a permis d'augmenter notablement l'émergence des plants et le rendement dans des conditions de pression modérée de la maladie. Par exemple, au cours d'un essai effectué dans l'Ohio, les traitements effectués avec le fongicide Intego Solo aux doses de 13,0 et 19,6 ml/100 kg de

semences ont permis d'obtenir des densités respectives de 42,8 et 42,5 plants/pied de rangée, un résultat statistiquement comparable à celui obtenu avec le standard commercial, le fongicide Apron XL LS,(41,5 plants/pied de rangée) et le traitement de semences Helix XTra (45,3 plants/pied de rangée). L'efficacité de l'éthaboxame contre les espèces du genre *Pythium* sur les semences de blé, de maïs, de soja, de pois chiche et de lentilles a été admise comme preuve supplémentaire à l'appui de l'allégation d'utilisation proposée. Compte tenu des similarités concernant la taille des graines, le développement des plants et la biologie des organismes nuisibles, l'extrapolation des résultats obtenus pour le canola aux céréales du sous-groupe de cultures du colza, y compris *Brassica carinata*, est considérée comme adéquate. L'utilisation du fongicide Intego Solo est appuyée à la dose de 13,0 à 19,6 ml/100 kg de semences pour la suppréssion de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les cultures du sous-groupe du colza.

5.2 Volet économique

Aucune analyse de marché n'a été effectuée pour cette demande.

5.3 Durabilité

5.3.1 Recensement des solutions de remplacement

Veuillez consulter le tableau 15 de l'annexe I où sont rassemblées les matières actives actuellement homologuées pour les utilisations appuyées du fongicide Intego Solo.

5.3.2 Compatibilité avec les pratiques de luttes actuelles, y compris la lutte intégrée

Le fongicide Intego Solo s'est avéré compatible, dans un mélange en cuve, avec certains fongicides et insecticides destinés au traitement des semences. Lorsqu'il est utilisé comme recommandé, le fongicide Intego Solo n'interfère pas avec les pratiques culturales et sanitaires visant à prévenir le développement des maladies dans les cultures.

5.3.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

D'après le Fungicide Resistance Action Committee (FRAC), on ne connaît pas à l'heure actuelle le risque d'acquisition d'une résistance à cette nouvelle matière active. Aucun cas de résistance n'a été signalé à ce jour. Le fongicide Intego Solo doit être appliqué préventivement sur les semences. Il cible des pathogènes terricoles à faible risque, tels que ceux du genre *Pythium* et le pathogène *Phytophthora sojae*, ce qui limite le risque d'acquisition d'une résistance.

5.3.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité

Le fongicide Intego Solo offre aux agriculteurs un produit utile permettant de remplacer le métalaxyl contre lequel la résistance a été bien documentée pour diverses cultures. L'adoption du fongicide Intego Solo dans les programmes de lutte dirigée pourrait contribuer à ralentir l'acquisition d'une résistance des pathogènes aux produits existants.

6.0 Politique s'appliquant aux produits antiparasitaires

6.1 Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) a été élaborée par le gouvernement fédéral afin d'offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE).

Dans le cadre de l'examen, l'éthaboxame a été évalué conformément à la Directive d'homologation DIR99-03[1] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- L'éthaboxame ne satisfait pas à tous les critères de la voie 1 et n'est donc pas considéré comme une substance de la voie 1. Voir le tableau 14 de l'annexe I pour une comparaison avec les critères de la voie 1.

- Les produits de transformation majeurs de l'éthaboxame, LGC-32524, LGC-32533, LGC-32799, LGC-35525 et l'acide 2-thiophène-carboxylique, ont été évalués en fonction des critères qui définissent les substances de la voie 1 en estimant la valeur de log K_{oe} dans chaque cas de manière à évaluer les capacités respectives de bioaccumulation. Toutes les valeurs estimées étaient inférieures au log K_{oe} du composé d'origine, l'éthaboxame, et inférieures au critère de la voie 1 de la PGST. Par conséquent, les produits de transformation ne répondent pas à l'ensemble des critères qui définissent les substances de la voie 1.

- L'estimation de log K_{oe} n'a pas pu être effectuée pour un autre produit de transformation majeur, mais non identifié. Cependant, compte tenu des données présentées, il est peu probable que ce produit soit plus bioaccumulable que l'éthaboxame ou que les autres produits de transformation majeurs. De plus, ce produit ne s'est avéré être un produit de transformation majeur que dans le cadre de l'étude sur la photolyse en phase aqueuse. Au vu des propriétés de l'éthaboxame et du profil d'emploi actuel axé sur le traitement des semences, l'éthaboxame et ses produits de transformation ne devraient pas atteindre les milieux aquatiques en quantités significatives et la possibilité de formation de ce produit de transformation non identifié est donc minime. Par conséquent, pour le moment, il n'est pas nécessaire de fournir de renseignements supplémentaires concernant ce produit de transformation majeur non identifié. Cependant, des données permettant son identification pourraient être requises en cas d'extension future du profil d'emploi.

---

[1] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[2]. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[3] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[4], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la LCPE (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- L'éthaboxame de qualité technique et la préparation commerciale Intego Solo ne contiennent pas de produits de formulation ni de contaminants préoccupants sur le plan de la santé publique ou de l'environnement et figurant sur la liste publiée dans la *Gazette du Canada*.

- La préparation commerciale contient du 1,2-benzisothiazoline-3-one, qui renferme de faibles concentrations de dibenzodioxines polychlorées et de furanes (substance de la voie 1 de la PGST). L'utilisation de cet agent de préservation ayant récemment été réévaluée et jugée acceptable (RVD2008-25) et l'apport de dioxines dans l'environnement à partir des pesticides étant géré comme détaillé dans la Directive d'homologation de l'ARLA DIR99-03 pour la mise en œuvre de la PGST, l'Agence est d'avis qu'aucune mesure supplémentaire n'est requise.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue conformément aux directives de l'ARLA concernant les produits de formulation et à la Directive d'homologation DIR2006-02.

---

2 Gazette du Canada, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1611 à 1613. Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

3 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

4 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation de l'éthaboxame est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques susceptibles de résulter de l'exposition à ce produit. L'éthaboxame n'est pas sélectivement neurotoxique. Dans les études de la toxicité à court et à long terme sur des animaux de laboratoire, on a constaté que les cibles principales étaient les organes reproducteurs chez les rats mâles, les poumons, le sang et le thymus. On a considéré que les effets observés sur les globules blancs et le thymus étaient la preuve d'une immunotoxicité. Après exposition à long terme, on a observé des signes de tumorigénicité chez le rat, mais pas chez la souris. Des effets graves (malformations, viabilité réduite) ont été notés chez les petits à des doses qui étaient toxiques pour les mères. L'évaluation des risques a été effectuée de manière à garantir que le niveau d'exposition humaine est nettement inférieure à la plus faible dose à laquelle surviennent les effets toxiques décrits précédemment chez les animaux à l'essai.

Les travailleurs qui traitent des semences à l'aide du fongicide Intego Solo et ceux qui plantent les semences traitées ne devraient pas être exposés à des concentrations d'éthaboxame susceptibles d'engendrer un risque sanitaire inacceptable lorsque le fongicide Intego Solo est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. L'équipement de protection individuelle indiqué sur l'étiquette du produit est adéquat pour la protection des travailleurs.

La nature des résidus présents dans les tissus des végétaux et des animaux est bien comprise. La définition du résidu à des fins d'application de la loi est l'éthaboxame dans les produits d'origine végétale et les matrices animales. L'utilisation proposée de l'éthaboxame sur les denrées du groupe de cultures 6 (graines et gousses de légumineuses, sauf les doliques et les pois de grande culture), du groupe de cultures 15 (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage) et du groupe de cultures 20A ne présente pas de risque sanitaire préoccupant pour une exposition chronique (cancer et autres pathologies non cancéreuses) ou aiguë par le régime alimentaire (consommation de nourriture et d'eau potable), quel que soit le sous-groupe de population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Un nombre suffisant de données sur les résidus trouvés dans les cultures ont été examinées pour que des LMR puissent être recommandées. L'ARLA recommande que les LMR suivantes soient précisées pour les résidus d'éthaboxame.

Denrées	**LMR recommandée (ppm)**
Groupe de cultures 6 : graines et gousses de légumineuses (sauf le dolique et le pois de grande culture)	0,02
Groupe de cultures 15 : céréales (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage)	0,02
Sous-groupe de cultures 20A : colza	0,02

7.2 Risques environnementaux

L'utilisation du fongicide Intego Solo, qui contient la matière active éthaboxame, pour le traitement des semences ne devrait donc présenter qu'un risque négligeable pour les organismes terrestres et aquatiques non ciblés. Aucune mesure n'est nécessaire en vue de réduire les risques pour l'environnement.

7.3 Valeur

Les données sur la valeur soumises à l'appui de l'homologation du fongicide Intego Solo appuient de manière adéquate les allégations suivantes :

- suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les céréales (sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage);
- suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez le maïs
- suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les légumineuses
- répression de la pourriture précoce des racines causée par *Phytophthora sojae* chez le soja
- répression de la pourriture précoce des racines causée par *Aphanomyces euteiches* chez les légumineuses
- suppression de la pourriture des semences et de la fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les denrées du groupe de cultures du colza

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du fongicide technique éthaboxame (Ethaboxam Technical) et du fongicide Intego Solo, contenant la matière active de qualité technique éthaboxame, pour le traitement des céréales, des graines et gousses de légumineuses et des oléagineux afin de réprimer ou de supprimer d'importantes maladies des semences et des plants causées par des oomycètes.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit technique a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
µg	microgramme
µM	micromolaire
abs.	absolu
ASC	aire sous la courbe (représente l'absorption systémique)
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
ca	consommation alimentaire
ea	efficacité alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{50}	concentration ayant un effet sur 50 % de la population
CFP	cellule formatrice de plaques
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
CLHP-SM/SM	chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
CLHP-DUV	chromatographe en phase liquide à haute performance couplée à la détection dans l'ultraviolet
CL-SM/SM	chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
C_{max}	concentration maximale
cm	centimètre
cm^2	centimètre carré
$CMI_{1\ h}$	cote maximale d'irritation à 1 heure
$CMM_{24\text{-}72\ h}$	cote moyenne maximale à 24, 48 et 72 heures
CMM	cote moyenne maximale
CO_2	dioxyde de carbone
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CPODP	cinétique de premier ordre double en parallèle
CSEO	concentration sans effet observé
CSL	compteur à scintillation liquide
CSPO	cinétique simple de premier ordre
DA	dose administrée
DAAR	délai d'attente avant récolte
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DARf	dose aiguë de référence
DHST	données historiques se rapportant aux sujets témoins
DJA	dose journalière admissible
DJM	dose journalière moyenne
DJMDV	dose journalière moyenne pour la durée de la vie
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DL_{50}	dose létale à 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
EJE	exposition journalière estimée

ELISA	dosage immunoenzymatique
EPA	United States Environmental Protection Agency
EPC	érythrocytes polychromatiques
E.-T.	écart-type
É.-T.G.	écart-type géométrique
EVOI	équation de vitesse d'ordre indéterminé
F_0	génération parentale
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FG	facteur global
FISH	hybridation in situ en fluorescence
FRAC	Fungicide Resistance Action Committee
FSH	hormone folliculostimulante
g	gramme
gain en p.c.	gain en poids corporel
h	heure
ha	hectare
HCT	hématocrite
HGB	hémoglobine
i.p.	intrapéritonéal
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
JG	jours de gestation
JL	jour(s) de lactation
JPP	jours postplantation
kg	kilogramme
K_d	coefficient de partage sol-eau
K_F	coefficient d'adsorption de Freundlich
K_{fco}	coefficient de partage carbone organique-eau normalisé par rapport au carbone organique
K_{CO}	coefficient de partage carbone organique-eau
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
L	litre
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LH	hormone lutéinisante
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
LQ	limite de quantification
m^3	mètre cube
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
MPFET	moyenne la plus faible des essais sur le terrain
NP	niveau préoccupant

NZB	néo-zélandais blancs
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
Pa	Pascal
p.c.	poids corporel
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHA	phytohémagglutinine
pK_a	constante de dissociation
ppm	parties par million
p.s.	poids sec
p/p	en poids
q_1*	excès de risque unitaire pour le cancer au cours de la durée de vie
RAh	récepteur androgénique humain
REhα	récepteur œstrogénique humain alpha
rel.	relatif
RR	intervalle de temps entre deux ondes R du complexe QRS sur l'électrocardiographe
RRT	résidus radioactifs totaux
S9	sous-fraction enrichie à partir de la fraction microsomale provenant du foie des rats
SM	spectrométrie de masse
$t_{1/2}$	demi-vie
TD_{50}	temps de dissipation à 50 % (temps requis pour que la concentration de la substance diminue de 50 %)
TD_{90}	temps de dissipation à 90 % (temps requis pour que la concentration de la substance diminue de 90 %)
TGI	tractus gastro-intestinal
T_{max}	temps de la concentration maximale

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Nom de la méthode	Analyte	Transition	Type de méthode	LQ	N° de l'ARLA
Sol	LKF-114	Substance initiale	m/z 321 →200	CLHP-SM/SM	0,05 mg/kg dans les sols contenant des loams argileux, des loams sableux ou des sables loameux	2111119 2111120
Sédiments		Extrapolation à partir des résultats obtenus pour le sol				
Eau	LKF 115	Substance initiale	m/z 321 →200	CLHP-SM/SM	0,1 µg/L dans les sols et l'eau potable, 1,0 µg/L dans les eaux de surface et l'eau du robinet	2111121 2111120
	263C-128		Sans objet	CLHP-DUV	40 µg/L dans l'eau douce et l'eau salée	2138203
Biote	RM-49M	Substance initiale	m/z 321 →200	CLHP-SM/SM	0,02 ppm dans les muscles du poulet	2204542
Végétaux	RM-49C	Éthaboxame		CL-SM/SM	0,01 ppm, semences de soja, haricots secs, grains de blé	2111252, 2204607
	RM-49C-1 (méthode de vérification réglementaire)	Éthaboxame		CL-SM/SM	0,02 ppm, paille de blé	2204607

Tableau 2 Profil de toxicité de l'éthaboxame de qualité technique et du produit de transformation LGC-35523

(Les effets ont été observés ou sont présumés survenir chez les deux sexes, sauf indication contraire, et dans ce cas, les effets spécifiques à chaque sexe sont séparés par des points-virgules. Les effets mentionnés concernant le poids des organes reflètent à la fois le poids absolu et le poids relatif [par rapport au poids corporel] des organes, sauf indication contraire. Les valeurs de la DSENO et de la DMENO, lorsqu'elles sont établies, sont séparées par une barre oblique, la valeur concernant les mâles précédant celle concernant les femelles.)

Type d'étude, animaux, n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Études de la toxicité aiguë – Éthaboxame de qualité technique	
Toxicité aiguë par voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111014	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité Signes cliniques : ↑ consommation d'eau, urine, urine jaune vif; ↑ horripilation (mâles); ↑ perte de poils (femelles)
Toxicité aiguë par voie	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c.

cutanée Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111016	Faible toxicité
Toxicité aiguë par inhalation (par le nez seulement) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111018	CL_{50} > 4,89 mg/L, DAMM = 4,25 µm, É.-T.G. = 2,34, 71 % des particules considérées respirables (≤ 7 µm) Faible toxicité
Irritation cutanée Lapins NZB N° de l'ARLA 2111020	$CMM_{24\text{-}72\ h}$ = 0/8 (mâles) Non irritant
Irritation oculaire Lapins NZB N° de l'ARLA 2111019	$CMM_{24\text{-}72\ h}$ = 0,2/110 (mâles) Provoque une irritation minime
Sensibilisation de la peau (maximisation) Cobayes Dunkin-Hartley N° de l'ARLA 2111021	Non sensibilisant (mâles)
Études du métabolisme et de la toxicocinétique – Éthaboxame de qualité technique	
Métabolisme et toxicocinétique, par voie orale (gavage, dose unique, doses répétées sur 14 j, excrétions biliaires) Rats Sprague-Dawley N^{os} de l'ARLA 2111096, 2111116, 2111117 Radiomarqueurs : ^{14}C-thiazole et ^{14}C-thiophène	**Taux et degré d'absorption et d'excrétion :** L'absorption de l'éthaboxame a été rapide et généralisée, mais légèrement sous-linéaire sur la gamme de doses essayées. Quel que soit le radiomarqueur, les concentrations maximales observées dans le plasma sont apparues entre 1 et 6 h après l'administration de la dose d'essai, le pic survenant plus tard chez les femelles que chez les mâles. La concentration maximale (C_{max}) et l'absorption systémique (ASC) étaient également plus élevées chez les femelles que chez les mâles (respectivement 61 % et 48 % à 48 h). L'administration répétée de la dose d'essai a provoqué des valeurs plus élevées de C_{max} (facteur de 1,2 à 1,3), $t_{1/2}$ (facteur de 1,2 à 1,9) et ASC_{120} (facteur de ~ 2 à 6). Quels que soient la dose et le radiomarqueur, la majorité de ce dernier a été éliminée rapidement (dans les 48 h) dans les matières fécales (66 à 74 % de la DA, dose faible unique), et, dans une moindre mesure, dans les urines (23 à 30 % de la DA, dose faible unique). À la dose élevée, on a observé plus d'excrétion par les matières fécales que par les urines, ce qui reflète une absorption relative moindre à cette dose. Alors que la voie d'excrétion biliaire était une voie importante d'excrétion (51 à 63 % de la DA), seules de faibles quantités de marqueurs radioactifs (< 0,7 % de la DA) ont été éliminées par l'air expiré, quelle que soit la dose administrée. Les demi-vies ($t_{1/2}$) d'élimination de la radioactivité dans le plasma étaient comprises entre 31 et 41 h, tandis que dans les cellules sanguines, les valeurs de $t_{1/2}$ étaient substantiellement supérieures (69 à 162 h). Dans la lignée de ce résultat, seuls de très faibles niveaux de radioactivité étaient encore présents dans les carcasses après 5 j (1 à 3 % de la DA), ce qui indique que la rétention était minimale.

	Distribution et organes cibles : Les concentrations des marqueurs radioactifs dans les tissus 120 h après l'administration unique ou répétée d'une dose faible étaient généralement plus élevées dans la thyroïde (radiomarqueur sur le thiazole uniquement), le foie, les reins, les cellules sanguines et le sang total. Les concentrations dans les tissus étaient entre 5 et 15 fois plus élevées après l'administration répétée de doses faibles qu'après l'administration d'une dose faible unique. Dans l'ensemble, la rétention de la radioactivité dans les tissus était faible après l'administration d'une dose unique par voie orale et représentait moins de 0,8 % de la DA pour les deux radiomarqueurs et les différentes doses. **Produit(s) important(s) sur le plan toxicologique :** L'éthaboxame a subi une N-dééthylation, pour former LGC-32794 (B22 et FE19), suivie d'une oxydation du soufre du groupe thiazole qui a produit LGC-32800 (U17). L'éthaboxame a également subi une énolisation. Dans l'une des voies de transformation, la forme énolique a été hydrolysée pour former un amide, LGC-32801 (U13 et B15). Dans une autre voie de transformation, l'énol a fait l'objet d'une sulfoconjugaison pour former LGC-32802 et une hydroxylation/sulfoconjugaison pour former LGC-32803. L'éthaboxame non modifié (LGC-30473) a été détecté comme produit principal dans les échantillons de matière fécale pour les deux doses (dose faible : 5,9 à 18,0 % de la DA; dose élevée : 46,9 à 68,3 % de la DA). Les produits de transformation sont dominants dans les matières fécales, y compris LGC-32802 (3,4 à 10,8 % de la DA), LGC-32803 (2,3 à 6,2 % de la DA) et LGC-32801 (1,2 à 5,3 % de la DA), quels que soient la dose, le radiomarqueur ou le sexe de l'animal. Le principal produit radioactif retrouvé dans les urines était LGC-32801 (2,7 à 9,9 % de la DA). Tous les autres métabolites présents dans les urines représentaient moins de 3 % de la DA. Les produits radioactifs dominants dans les extraits biliaires étaient LGC-32801 et LGC-32794, chacun représentant moins de 7 % de la DA. Chez les rats mâles, le profil des produits de transformation présents dans le foie était semblable à celui observé dans les urines. Chez le rat, le profil des métabolites ne dépendait pas du radiomarqueur utilisé ni du sexe de l'animal.
Études de la toxicité à court terme - Éthaboxame de qualité technique	
28 j, régime alimentaire, visant à établir les doses Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2351467	Supplémentaire **≥ 106/107 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., gain en p.c., ca (mâles) **≥ 301/301 mg/kg p.c./j :** ↓ ca, ↑ poids rel. du foie, ↑ alopécie; ↑ taches colorées sur la fourrure (mâles); ↓ p.c., gain en p.c., ca, ↑ des petits utérus, des tissus adipeux minimaux (femelles) **440/456 mg/kg p.c./j :** ↑ tissus adipeux minimaux, contenus minimaux dans les vésicules séminales (mâles); ↑ poids abs. de la thyroïde; ↑ poids abs. du foie, ↑ taches colorées sur la fourrure, ↑ poumons congestionnés (femelles)
90 j, régime alimentaire, visant à établir les doses Souris CD-1 N° de l'ARLA 2111023	Supplémentaire **≥ 74 mg/kg p.c./j :** ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (mâles) **≥ 163/195 mg/kg p.c./j :** ↓ gain en p.c., ↓ ca (mâles); ↑ poids du foie, ↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire (femelles)
90 j, régime alimentaire Rats Sprague-Dawley	DSENO = 16,3/17,9 mg/kg p.c./j DMENO = 49,7/58,0 mg/kg p.c./j

N° de l'ARLA 2111022	**≥ 49,7/58,0 mg/kg p.c./j :** ↑ poids des poumons, congestion des poumons, congestion alvéolaire focale; ↓ p.c., gain en p.c., ca, ↓ poids des épididymes, ↑ spermatides anormales dans certains tubules des testicules, cellules spermatogènes anormales dans les canaux des épididymes (mâles); ↑ poids rel. du foie (femelles).
90 j, par voie orale (capsules) Chien beagle N° de l'ARLA 2111024	DSENO = 15 mg/kg p.c./j DMENO = 40 mg/kg p.c./j **≥ 40 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ globules rouges, HCT, HGB, ↑ hématopoïèse extramédullaire dans la rate; ↑ foie hypertrophié (mâles); 1 animal, pour chaque dose, a été euthanasié prématurément à cause d'une grave anémie, ↑ hypertrophie hépatocellulaire, ↑ involution/atrophie du thymus (femelles)
52 semaines, par voie orale (capsules) Chien beagle N° de l'ARLA 2111026	DSENO = 10 mg/kg p.c./j DMENO = 30 mg/kg p.c./j **30 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ gain en p.c.
28 j, par voie cutanée Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111028	**Toxicité cutanée** DSENO = 100/1 000 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j / non établie (femelles) **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↑ hyperplasie épithéliale, quelques fois avec hyperkératose de la peau, formation de croûtes, inflammation cutanée (peau traitée) (mâles) **Toxicité générale** DSENO = 100 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↑ hyperplasie épithéliale (peau non traitée) (mâles); ↓ monocytes, grosses cellules non colorées, lymphocytes dans le sang (femelles)
28 j, par inhalation, exemption accordée N° de l'ARLA 2111029	Exemption accordée compte tenu des facteurs suivants : • Faible volatilité • Faible toxicité aiguë par inhalation ME extrapolée élevée pour l'inhalation
Études de la toxicité chronique et de l'oncogénicité – Éthaboxame de qualité technique	
78 semaines, régime alimentaire Souris CD-1 N^{os} de l'ARLA 2111030, 2111032-2111034	DSENO = 35/44 mg/kg p.c./j DMENO = 117/135 mg/kg p.c./j Taux de survie (78^{e} semaine) : mâles 70 %, 72 %, 70 %, 78 %; femelles 68 %, 70 %, 56 %, 56 % **117/135 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ ea, ↑ poids du foie; ↑ hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, ↑ foyers éosinophiles hépatiques, ↑ agrégations de macrophages alvéolaires dans les poumons, ↑ cellules lymphoïdes périvasculaires dans les poumons (mâles) **Aucun signe d'oncogénicité.**
104 semaines, régime alimentaire, effets chroniques et oncogénicité	DSENO = 5,5/21,0 mg/kg p.c./j DMENO = 16,4/45,5 mg/kg p.c./j

combinés Rats Sprague-Dawley N[os] de l'ARLA 2351470, 2111035	Taux de survie (104[e] semaine) : mâles 48 %, 48 %, 58 %, 47 %; femelles 35 %, 22 %, 22 %, 25 % **≥ 16,4/21,0 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des épididymes, ↑ des petits testicules, ↑ atrophie des tubes séminifères dans les testicules, ↑ dégénérescence des tubes séminifères dans les testicules (légère), ↑ absence de spermatozoïdes dans les épididymes, ↑ cellules spermatogènes anormales dans les canaux des épididymes, ↑ vacuolisation des cellules épithéliales dans les canaux et la lumière intraépithéliale des épididymes, ↑ réduction des colloïdes dans la prostate, ↑ **incidence des adénomes des cellules interstitielles dans les testicules (2, 7, 10, 12 %; DHST 0 à 6,2 %, moyenne 2,5 %)** (mâles); ↑ cholestérol (non nocif) (femelles) **35,8/45,5 mg/kg p.c./j :** ↑ cholestérol, ↓ poids des vésicules séminales, ↑ épididymes et testicules petits et flasques, ↑ testicules bleus et masses testiculaires, ↑ cellules spermatogènes anormales dans les canaux, ↑ hypertrophie hépatocellulaire généralisée ou centrolobulaire, ↑ nombre réduit de spermatozoïdes dans les épididymes, ↑ atrophie des cellules acineuses dans la prostate, ↑ atrophie des vésicules séminales (mâles); ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ ea, ↑ atrophie focale des cellules acineuses dans le pancréas, ↑ hyperplasie du lobe antérieur dans l'hypophyse, ↑ dépression provenant de masses dans l'hypophyse ou d'une hypertrophie de l'hypophyse (macroscopique et histologique), ↑ incidence des adénomes du lobe antérieur et des adénocarcinomes dans l'hypophyse (adénomes, 53, 65, 72, 60 %, DHST 56 à 70 %, moyenne 63 %); adénocarcinomes, 17, 15, 13, 25 %, DHST 2 à 15 %, moyenne 10 %; combiné, 70, 80, 85, 85 %, DHST 68 à 82 %, moyenne 73 %) (équivoque) (femelles) **Signes d'oncogénicité (adénomes des cellules interstitielles dans les testicules des mâles).**
Études de la toxicité pour le développement et la reproduction – Éthaboxame de qualité technique	
Deux générations, toxicité sur le plan de la reproduction, régime alimentaire/voie orale (visant à établir les doses) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2351471	**Supplémentaire** **Toxicité pour les parents :** **≥ 57/58 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., gain en p.c., ea (mâles); ↓ p.c., gain en p.c., ea durant la lactation (femelles) **≥ 87/87 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., gain en p.c., ea durant la période précopulatoire et la gestation (femelles) **Toxicité sur le plan de la reproduction :** **≥ 18/18 mg/kg p.c./j :** ↓ nombre de spermatozoïdes dans les testicules (F_0), ↓ poids des vésicules séminales (F_1 à l'âge de 7 semaines) (mâles) **≥ 57/58 mg/kg p.c./j :** ↓ % des spermatozoïdes motiles, ↓ poids de la queue de l'épididyme, ↓ morphologie normale des spermatozoïdes, ↑ spermatozoïdes décapités, ↑ spermatozoïdes anormaux, ↑ spermatides anormales dans certains tubules (mâles); ↓ taille des portées et nombre de petits vivants à la naissance (femelles) **≥ 87/87 mg/kg p.c./j :** ↓ nombre de spermatozoïdes dans la queue de l'épididyme, ↓ poids des testicules, ↓ poids des épididymes (F_1), ↑ testicules petits, flasques et sombres, ↑ petits épididymes (mâles); ↑ perte préimplantatoire (F_2 au 13[e] jour de gestation), ↓ nombre moyen de sites d'implantation, ↓ petits nés vivants, ↓ fertilité (1 ou aucune portée), ↑ poids de l'utérus et des ovaires (femelles)

	Toxicité pour la progéniture : **≥ 18/18 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c.(7e et 21e jours seulement à la dose faible), ↓ poids de la rate (non choisi parmi F_1, 22e jour) **≥ 58 mg/kg p.c./j :** ↓ nombre des petits vivants durant la lactation (F_1) **≥ 87/87 mg/kg p.c./j :** ouverture vaginale (F_1) et séparation du prépuce (F_1) retardées
Deux générations, toxicité sur le plan de la reproduction, régime alimentaire/voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111050-2111052	**Toxicité pour les parents :** DSENO = 16,2/17,6 mg/kg p.c./j DMENO = 52,6/56,1 mg/kg p.c./j **52,6/56,1 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c.(F_0 mâles, F_1), ↓ gain en p.c. (mâles F_1 en période précopulatoire, femelles F_1 durant la 1re semaine avant l'accouplement, femelles F_0 entre le 1er et le 14e et entre le 1er et le 21e JL), ↓ ca (F_1) **Toxicité sur le plan de la reproduction :** **La DSENO et la DMENO n'ont pas pu être établies pour la toxicité sur le plan de la reproduction chez les mâles à cause de l'omission de l'évaluation de la morphologie des spermatozoïdes ainsi que de l'histopathologie des testicules et des épididymes chez les mâles F_0 aux faibles doses.** DSENO = non établie/17,6 mg/kg p.c./j DMENO = non établie/56,1 mg/kg p.c./j **52,6/56,1 mg/kg p.c./j :** ↑ intervalle précoïtal (F_1), ↓ indice d'accouplement (F_1), ↓ taux de gravidité (F_1), ↓ indice de fertilité (F_1); ↓ motilité et mouvement vers l'avant des spermatozoïdes, ↑ nombre de spermatozoïdes décapités ou anormaux (F_1), ↓ nombre de spermatozoïdes normaux (F_1), ↓ poids de la queue de l'épididyme, ↓ nombre de spermatozoïdes épididymaux (F_1), ↑ petits épididymes (F_1), ↑ testicules bleus, flasques et/ou petits (F_1), ↑ cellules spermatogènes anormales dans les canaux épididymaux, nombre réduit de spermatozoïdes dans les épididymes (F_1), ↑ raréfaction de toutes les cellules germinales dans les tubules des testicules (F_1), ↑ spermatides anormales dans certains tubules ou testicules (F_1) (mâles); ↓ sites d'implantation (F_1), ↓ taille moyenne des portées et du nombre de petits vivants à la naissance (F_2), ↓ indice des naissances vivantes (F_2), gestations allongées (F_1) (femelles) **Toxicité pour la progéniture :** DSENO = 16,2/17,6 mg/kg p.c./j DMENO = 52,6/56,1 mg/kg p.c./j **52,6/56,1 mg/kg p.c./j :** ↓ indice de viabilité des petits, ↓ taille moyenne des portées durant toute la lactation (F_2), ↓ p.c., ↓ gain en p.c., maturation sexuelle retardée (F_1), ↓ p.c. terminal, ↓ poids abs. du cerveau, ↑ poids rel. du cerveau, ↓ poids abs. de la rate, ↓ poids abs. du thymus (F_2) **Signes de toxicité sur le plan de la reproduction.** **Aucun signe d'une sensibilité chez les jeunes.**
Toxicité pour le développement, exposition par gavage (visant à établir	Supplémentaire **Toxicité pour la mère**

les doses) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111067	**≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↑ salivation consécutive à l'administration de la dose, taches jaunes (non nocif) **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↓ gain en p.c. (perte de poids à la dose élevée) **1 000 mg/kg p.c./j :** ↓ ca, ↑ consommation d'eau **Toxicité pour le développement** **1 000 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des fœtus Aucune malformation ou variation externe observée.
Toxicité pour le développement, exposition par gavage Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111066	**Toxicité pour la mère** DSENO = 100 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j Fœtus (portées) examinés : 269(22), 276(22), 284(24), 261(21) **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↑ salivation consécutive à l'administration de la dose, ↑ consommation d'eau, ↓ poids de l'utérus gravide, ↑ taches jaunes sur le papier de la cage et/ou sur la fourrure **Toxicité pour le développement** Aucune DSENO n'a été établie DMENO = 100 mg/kg p.c./j **≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des portées et des fœtus **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↑ lobulation anormale du foie [fœtus (portées) : 1(1), 5(3), 5(5), 9(7)], ↑ sternèbres non ossifiés et variantes de sternèbres **1 000 mg/kg p.c./j :** ↑ malformations incluant des hernies diaphragmatiques [fœtus (portées) : 0(0), 0(0), 0(0), 7(4)] et hypophyse mal formée [fœtus (portées) : 0(0), 0(0), 0(0), 6(2)], ↑ diaphragme mince avec protrusion du foie, ↑ testicules déplacés, ↑ ossification incomplète d'au moins un centre de la ceinture pelvienne, des doigts, des sternèbres et des corps vertébraux thoraciques, ↑ sternèbres désalignés ou bipartites **Signes de malformations.** **Aucun signe d'une sensibilité chez les jeunes.**
Toxicité pour le développement, exposition par gavage Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111069	**Toxicité pour la mère** DSENO = 30 mg/kg p.c./j DMENO = 100 mg/kg p.c./j Fœtus (portées) examinés : 232(18), 311(24), 268(23), 272(24), 287(23) **≥ 100 mg/kg p.c./j :** ↑ perte de poils/alopécie dorsales, ↑ consommation d'eau **Toxicité pour le développement** DSENO = 100 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j **≥ 300 mg/kg p.c./j :** ↑ lobulation anormale du foie [fœtus (portées) : 2(2), 3(2), 2(2), 4(4),

	7(5)] **Aucun signe de malformation.** **Aucun signe d'une sensibilité chez les jeunes.**
Toxicité pour le développement, exposition par gavage (visant à établir les doses) Lapins NZB N° de l'ARLA 2111072	Supplémentaire **Toxicité pour la mère** **≥ 75 mg/kg p.c./j :** ↑ urine orangée (non nocif), ↑ inappétence, perte de p.c., ↓ ca **300 mg/kg p.c./j :** 1 mort (19e jour de gestation) précédée par des signes d'inappétence et un amaigrissement, 2 autres femelles ont été euthanasiées prématurément au 22e jour de gestation à cause d'une inappétence grave et prolongée (une a avorté entre le 20e et le 21e jour de gestation) **Toxicité pour le développement** **≥ 150 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des fœtus
Toxicité pour le développement, exposition par gavage Lapins NZB N° de l'ARLA 2111071	**Toxicité pour la mère** DSENO = 75 mg/kg p.c./j DMENO = 125 mg/kg p.c./j Fœtus (portées) examinés : 172(19), 133(17), 170(20), 137(16) **125 mg/kg p.c./j :** ↑ euthanasie et mortalité prématurées pour 2 femelles (15e et 16e jour de gestation; précédées par une inappétence et un amaigrissement prolongés), ↑ perte de p.c. (du 6e au 8e jour de gestation, suivi d'un rétablissement), ↓ ca **Toxicité pour le développement** DSENO = 125 mg/kg p.c./j Aucune DMENO n'a été établie Aucun changement lié au traitement n'a été observé. **Aucun signe de malformation.** **Aucun signe d'une sensibilité chez les jeunes.**
Études de génotoxicité – Éthaboxame de qualité technique	
Épreuve de mutation inverse bactérienne N° de l'ARLA 2111073	Négatifs
Tests de mutation génétique in vitro sur des cellules de mammifère Cellules de lymphome de souris N° de l'ARLA 2111077	Négatifs
Détection des aberrations chromosomiques sur des cellules de mammifère in vitro	Étude inacceptable (aucun réplicat avec des concentrations clastogènes pour le traitement sur 19 h + S9) ↑ aberration chromosomique à ≥ 100 µg/ml ± S9, ↑ métaphase (indice mitotique)

Lymphocytes humains N° de l'ARLA 2111079	à ≥ 250 µg/ml ± S9. Les aberrations les plus fréquemment observées étaient des cassures de chromatides, ce qui suggère un effet cytotoxique; correspondant à la présence de cellules nécrotiques et la réduction des métaphases dénombrables à ≥ 500 µg/ml.
Essai in vitro sur les aberrations chromosomiques, essais toxicologiques à l'aide de la cytochalsine B visant à établir les doses Lymphocytes humains N° de l'ARLA 2111099	Supplémentaire **≥ 20 µg/ml :** ↑ cellules en métaphase (jusqu'à 24 fois plus) **≥ 40 µg/ml :** ↓ cellules binucléées (cytostase)
Essai in vitro de micronoyaux, hybridation in situ en fluorescence (FISH) Lymphocytes humains N° de l'ARLA 2111093	Positifs Essai 1 : **15 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (48 h avec PHA, –S9) **≥ 15 µg/ml :** Nombre insuffisant de doses donnant un signal suffisant (48 h avec PHA, -S9), toxicité insuffisante à la dose maximale (24 et 48 h avec PHA, +S9). **25 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (24 h avec PHA, –S9) **≥ 30 µg/ml :** Nombre insuffisant de cellules dénombrables (non-viabilité) **50 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (24 et 48 h avec PHA, –S9) Essai 2 : **≥ 7,5 µg/ml :** ↑ cellules non viables (48 h avec PHA –S9) **10-20 µg/ml :** ↑ cellules mononucléées et binucléées avec micronoyaux (24 h avec PHA –S9) **15 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (48 h avec PHA, –S9) **20 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (24 h avec PHA –S9), ↑ cellules non viables (24 h avec PHA –S9), FISH positif (24 h avec PHA –S9); mécanisme aneugène **75 µg/ml :** ↓ indice de prolifération (24 et 48 h avec PHA +S9), ↑ cellules non viables (24 et 48 h avec PHA +S9), ↑ cellules mononucléées avec micronoyaux (24 h avec PHA +S9) Les micronoyaux n'ont pas été dénombrés après 48 h sur les cultures activées par la PHA vu que des résultats clairement positifs avaient déjà été obtenus après 24 h sur des cultures activées de la même façon.
Essai in vitro de micronoyaux, coloration par FISH, non-disjonction Lymphocytes humains	Positifs (-S9 seulement, +S9 non essayé) DSEO : ~ 6 à 7 µg/ml pour les cas de non-disjonction mesurés à l'aide de sondes d'ADN spécifiques aux chromosomes **≥ 8 µg/ml :** ↑ perte chromosomique et non-disjonction dans les cellules binucléées

N° de l'ARLA 2111092	**≥ 9 µg/ml :** ↑ cellules mononucléées avec micronoyaux (48 h avec PHA) **≥ 10 µg/ml :** ↑ cellules mononucléées avec micronoyaux (48 h avec PHA) Les résultats pointent en faveur d'un mécanisme aneugène pour la formation des micronoyaux
Essai des micronoyaux in vitro Lymphocytes humains N° de l'ARLA 2111094	Positifs (-S9 seulement, +S9 non essayé) FISH positif (aucune non-disjonction dans les cellules binucléées à 4 et 7 µg/ml) DSEO pour les cellules mononucléées = 1 µg/ml (24 h avec PHA) et 2 µg/ml (48 h avec PHA) DSEO pour les cellules binucléées = 4 µg/ml (24 h avec PHA) et 3 µg/ml (48 h avec PHA) Les résultats pointent en faveur d'un mécanisme aneugène pour la formation des micronoyaux
Essai des micronoyaux in vivo, i.p. Souris CD-1 N° de l'ARLA 2111087	Réponse suggestive, mais pas clairement positive (dans la gamme des DHST). Toxicité pour la moelle osseuse pour les deux doses les plus élevées. La toxicité excessive pour la dose maximale invalide les résultats concernant les micronoyaux pour cette dose. **≥ 50 mg/kg p.c./j :** comportement hypoactif, horripilation, posture affaissée, posture voûtée, respiration irrégulière, paupières partiellement closes, toilettage insuffisant de la fourrure **≥ 150 mg/kg p.c./j :** ↓ EPC à 24 et 48 h, démarche instable, contorsions, ↓ gain en p.c. (2^{e} et 3^{e} jours) **300 mg/kg p.c./j :** prostration, respiration lente, cyanose, minceur, 3 animaux retrouvés morts (2 après la 1re dose, 1 après la 2^{e} dose), 1 animal euthanasié, car moribond 46 h après la 2^{e} dose Toxicocinétique et concentrations d'éthaboxame en fonction des tissus : 61 mg/L dans le plasma (T_{max}, 24 h), 597 mg/kg dans le foie (T_{max}, 24 h), 1051 mg/kg dans la rate (T_{max}, 4 h) à 4 h, 246 mg/kg dans les testicules (T_{max}, 2 h)
Essai des micronoyaux in vivo, coloration FISH, i.p. Souris CD-1 N° de l'ARLA 2111083	Positifs à 24 h (négatif à 48 h) Analyses FISH visant à déterminer si l'induction des micronoyaux relève de l'aneugénicité ou de la clastogénicité. **≥ 150 mg/kg p.c./j :** ↓ température corporelle (en particulier le 1er jour), ↑ signes cliniques (horripilation, ptose, diminution de l'activité, posture voûtée, léthargie), ↓ gain en p.c. (entre le 1er et le 3^{e} jour), ↓ réticulocytes (EPC) dans la moelle osseuse **300 mg/kg p.c./j :** 2 animaux morts, ↑ réticulocytes micronucléés dans la moelle osseuse (3 animaux au total) et le sang périphérique (24 h); 80 ou 90 % des micronoyaux centromères-positifs (micronoyaux résultant de la perte de chromosomes complets; mécanisme aneugène), ↑ érythropoïétine (24 h)

	Toxicocinétique et concentrations d'éthaboxame dans la moelle osseuse : L'éthaboxame a été rapidement absorbé par la voie i.p. L'exposition systémique (ASC plasmatique) et l'exposition dans la moelle osseuse (ASC) ont augmenté proportionnellement à la dose (pentes respectives : 1,15 et 0,92). Les concentrations maximales dans la moelle osseuse (130 à 354 µg/g) ont été observées ~ 3 h après l'administration de la dose (quelle que soit cette dose) et étaient 11 à 29 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales (12,2 à 24,7 µg/ml).
Essai des micronoyaux in vivo, gavage (oral) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111090	Négatifs **≥ 500 mg/kg p.c./j :** démarche anormale, respiration rapide, horripilation, posture affaissée, hypoactivité, comportement nerveux, paupières partiellement closes **2 000 mg/kg p.c./j :** 1 animal trouvé mort (21 h après administration de la dose), respiration profonde et irrégulière, posture voûtée, hypoactivité, comportement nerveux, fourrure et queue souillées, ↓ p.c.(10 %)
Test sur 5 j des aberrations chromosomiques in vivo dans les spermatogonies, gavage (oral) Souris ICR N^{os} de l'ARLA 2111105, 2351477	Négatifs (l'aneugénicité n'a pas été évaluée) Aucune augmentation du nombre de métaphases aberrantes. Aucun signe clinique si ce n'est une rugosité du pelage chez chaque groupe traité. **≥ 250 mg/kg p.c./j :** augmentation de l'indice mitotique considérée comme signe d'exposition (concentration dans les tissus non quantifiée).
Études de la neurotoxicité – Éthaboxame de qualité technique	
Exposition aiguë, gavage (visant à établir les doses, délai d'apparition des effets maximaux) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111055	Supplémentaire **≥ 300 mg/kg p.c. :** ↑ urine jaune vif **≥ 1 000 mg/kg p.c. :** ↓ gain en p.c. **2 000 mg/kg p.c. :** respiration passagèrement irrégulière et superficielle (1 mâle) 25 min après administration de la dose, mais rétablie à un niveau normal 1 h après administration de la dose; état d'alerte amoindri chez quelques animaux dans les cages jusqu'à 6 h après administration de la dose
Exposition aiguë, gavage Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111056	DSENO = 300/1 000 mg/kg p.c./j DMENO = 1 000/2 000 mg/kg p.c./j **≥ 1 000 mg/kg p.c. :** ↓ activité motrice (1er jour, nombre de dressements [sur les pattes arrières]) (femelles) **2 000 mg/kg p.c. :** ↓ gain en p.c. (sur l'ensemble : mâles 10 %, femelles 16 %); ↓ ca (mâles 11 %) **Aucun signe de neurotoxicité.**
90 j, régime alimentaire (orale) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2117990	DSENO = 43/50 mg/kg p.c./j DMENO = 106/122 mg/kg p.c./j **106/122 mg/kg p.c./j :** ↓ ca; ↓ p.c.(11 %), gain en p.c. (18 %) (mâles) **Aucun signe de neurotoxicité.**

Études spéciales (non dictées par la réglementation) – Éthaboxame de qualité technique	
Toxicité aiguë, voie orale, gavage, étude visant à établir les doses (test d'Irwin) Souris CD-1 N° de l'ARLA 2111100	Supplémentaire Aucune mortalité ni signe clinique lié au traitement.
Immunotoxicité, essais sur les CFP (visant à établir les doses), régime alimentaire Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111106	Supplémentaire **≥ 40 mg/kg p.c./j :** ↓ ca (1re semaine seulement à faible dose, non nocif à faible dose) **≥ 75 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., gain en p.c. (perte de p.c. à dose élevée) **155 mg/kg p.c./j :** ↓ poids des glandes surrénales et du thymus Aucun effet attribuable au traitement sur les CFP/10^6 cellules viables, CFP/rate ou cellules viables/rate.
Immunotoxicité, essais sur les CFP, régime alimentaire Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111107	**Systémique** DSENO = 21 mg/kg p.c./j DMENO = 52 mg/kg p.c./j **Immunotoxicité** DSENO = 52 mg/kg p.c./j DMENO = 121 mg/kg p.c./j **≥ 52 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ gain en p.c., ↓ ca, ↓ poids abs. de la rate (mâles) **121 mg/kg p.c./j :** ↓ poids abs. des glandes surrénales et du thymus (mâles) Aucun effet attribuable au traitement sur les CFP/10^6 cellules viables, CFP/rate ou cellules viables/rate.
90 j, régime alimentaire; dosage des hormones, pathologie du tractus génital Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111054	Supplémentaire **≥ 34,8 mg/kg p.c./j :** ↓ p.c., ↓ gain en p.c. (inclut les périodes de perte de p.c.), ↓ ca, ↓ ea, ↓ poids abs. des épididymes, ↑ débris cellulaires dans les canaux des épididymes, ↑ déplétion/dégénérescence unilatérale ou bilatérale des cellules germinales dans les testicules **114,3 mg/kg p.c./j :** ↓ testostérone (7e, 14e et 28e j, rétablissement au 91e j), ↑ LH (91e j seulement), ↑ FSH (91e j seulement), ↓ poids des épididymes, poids des testicules, ↓ poids abs. de la prostate, ↑ petits épididymes, ↑ testicules petits et flasques, ↑ inflammation épididymaire, ↑ nombre réduit de spermatozoïdes, ↑ présence bilatérale de cellules géantes multinucléées dans les testicules, ↑ hyperplasie bilatérale des cellules interstitielles dans les testicules, ↑ absence de spermatozoïdes dans les épididymes (1 mâle), ↑ cellules géantes multinucléées dans les ductules des épididymes (1 mâle)
Mode d'action proposé pour les tumeurs des cellules de Leydig	Séquence des principaux événements provoquant l'apparition des adénomes des cellules interstitielles dans les testicules : i) interruption de la différenciation des spermatides, ii) diminution du taux de testostérone et augmentation concomitante du taux d'hormone lutéinisante (LH), iv), augmentation soutenue de la prolifération des cellules interstitielles

Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111013	aboutissant à une hyperplasie, v) formation d'une tumeur. En général, on considère plausible que cette séquence d'événements clés mène à la formation de ce type de tumeur. L'évaluation des données disponibles a permis de mettre en évidences les incohérences et les lacunes suivantes : • À la dose tumorigène de 300 ppm, aucune donnée n'était disponible pour le taux de testostérone ou de LH, et il n'y avait aucun signe d'hyperplasie des cellules interstitielles dans les testicules, même après 2 années de traitement. • À 650 ppm, il n'y avait aucun signe de modification du taux de testostérone ou de LH dans les 90 premiers jours, et aucune donnée n'était disponible pour les expositions allant au-delà de 90 jours; on ne sait pas avec certitude si une perturbation hormonale survient et persiste à cette dose. • À 650 ppm, aucune prolifération des cellules interstitielles liée au traitement n'a été observée, même après 2 années de traitement. • Une augmentation du taux de LH et de l'incidence des hyperplasies des cellules interstitielles a été observée à 2 000 ppm après 90 jours de traitement, mais la pertinence de cette dose n'est pas établie puisqu'elle est plus de trois fois supérieure à la dose tumorigène la plus élevée mise en évidence dans le cadre de l'étude de la toxicité chronique et de l'oncogénicité chez le rat. • Aucune donnée sur la réversibilité n'était disponible pour chacun des événements clés. Dans l'ensemble, on a observé une corrélation faible entre la réponse tumorale et les événements clés à 300 et 650 ppm, en particulier au-delà du 90e jour d'exposition. On n'a pas obtenu suffisamment de résultats probants pour pouvoir appuyer le mode d'action proposé.
Évaluation télémétrique des effets cardiovasculaires, voie orale (capsules) Chien beagle N° de l'ARLA 2111101	Supplémentaire **≥ 200 mg/kg p.c. :** ↓ consistance des matières fécales, ↑ vomissements **1 000 mg/kg p.c. :** ↑ tension artérielle systolique entre 6 et 12 h après administration de la dose, ↑ intervalles RR à 0,5 h après administration de la dose
Effets sur la production de testostérone in vitro (essai immunoenzymatique, ELISA) Cellules corticosurrénales humaines N^{os} de l'ARLA 2111104, 2351487	Supplémentaire Aucune cytotoxicité (viabilité des cellules ≥ 80 % jusqu'à 100 µM) Aucun effet attribuable au traitement lors de la production in vitro de testostérone dans les conditions de l'essai.
Effets sur le récepteur œstrogénique humain alpha (REhα) et le récepteur androgénique humain (RAh); essais in vitro de type gène	Supplémentaire Aucun effet agoniste ou antagoniste sur le REhα ou le RAh in vitro, jusqu'à 1 µM, la concentration maximale essayée Éthaboxame à 10 µM : ↓ activité transcriptionnelle de la luciférase constitutive (essai de

rapporteur luciférase Cellules HeLa9903, 4-11 et 11-4 (cellules humaines de carcinome du col de l'utérus) N[os] de l'ARLA 2111102, 2351486	référence indépendant des récepteurs)
Études toxicologiques - Produit de transformation LGC-35523 [acide N-(cyano-thiophène-2-yl-méthyl)-oxalamique]	
Exposition aiguë, voie orale (gavage) Rats CD N° de l'ARLA 2111015	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. (femelles)
28 j, régime alimentaire (orale) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111027	Supplémentaire **1 104,1/1 155,8 mg/kg p.c./j :** ↓ ca; ↓ p.c., gain en p.c. (mâles); ↑ cholestérol (femelles)
Épreuve de mutation inverse bactérienne N° de l'ARLA 2111074	Négatifs
Test de détection des aberrations chromosomiques sur des cellules de mammifère in vitro Lymphocytes humains N° de l'ARLA 2111081	Négatifs

Tableau 3 Profil de toxicité du fongicide Intego Solo, qui contient de l'éthaboxame

(Les effets ont été observés ou sont présumés survenir chez les deux sexes sauf indication contraire, et dans ce cas, les effets spécifiques à chaque sexe sont séparés par des points-virgules)

Type d'étude, animaux et n°de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë par voie orale Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111224	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. (femelles) Faible toxicité
Toxicité aiguë par voie cutanée Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111225	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Toxicité aiguë par inhalation (par le nez seulement) Rats Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2111230	CL_{50} > 2,73 mg/L, DAMM = 2,59 µm, É.-T.G. = 2,68 Faible toxicité
Irritation cutanée Lapins NZB N° de l'ARLA 2111232	$CMM_{24\text{-}72\ h}$ = 0,11/8, $CMI_{1\ h}$ = 0,67/8 (mâles) Provoque une irritation minime
Irritation oculaire Lapins NZB N° de l'ARLA 2111231	$CMM_{24\text{-}72\ h}$ = 0/110, $CMI_{1\ h}$ = 0,67/110 (mâles) Non irritant
Sensibilisation de la peau (essai de Buehler) Cobayes Dunkin-Hartley N° de l'ARLA 2111234	Non sensibilisant (mâles)

Tableau 4 Critères d'effet toxicologique à utiliser dans l'évaluation des risques présentés par l'éthaboxame

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG[1] ou ME cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire Population générale	Toxicité pour le développement chez le rat	DSENO = 100 mg/kg p.c. Perte de poids corporel et diminution du gain de poids corporel dans les deux premiers jours suivant l'administration de la dose	100
	DARf = 1 mg/kg p.c.		
Exposition répétée par le régime alimentaire	Étude de la toxicité et de l'oncogénicité par exposition chronique sur 24 mois chez le rat	DSENO = 5,5 mg/kg p.c./j Effets sur les organes reproducteurs des mâles : pathologie des cellules germinales, de la spermatogenèse, des testicules, des épididymes et de la prostate	100
	DJA = 0,055 mg/kg p.c./j		
Exposition à court terme et à moyen terme par voie cutanée[2] et par inhalation[3]	Étude de la toxicité et de l'oncogénicité par exposition chronique sur 24 mois chez le rat	DSENO = 5,5 mg/kg p.c./j Effets sur les organes reproducteurs des mâles : pathologie des cellules germinales, de la spermatogenèse, des testicules, des épididymes et de la prostate	100
Cancer	Signes d'oncogénicité. Un facteur de risque unitaire ajusté pour la durée de vie (q_1*) de $1,96 \times 10^{-2}$ a été calculé à partir de la tumorigénicité du produit sur les cellules de Leydig chez le rat mâle.		

[1] FG (facteur global d'évaluation) renvoie à la somme des facteurs d'incertitude et des facteurs adoptés aux termes de la LPA pour l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; ME (marge d'exposition) renvoie à la ME cible aux fins de l'évaluation de l'exposition professionnelle.
[2] Une DSENO pour l'exposition par voie orale a été choisie et un facteur d'absorption par voie cutanée de 11 % a été utilisé pour l'extrapolation voie à voie.
[3] Une DSENO pour l'exposition par voie orale ayant été choisie, un facteur d'absorption par inhalation de 100 % (valeur par défaut) a été utilisé pour l'extrapolation voie à voie.

Tableau 5 Sommaire intégré de la chimie des résidus dans les aliments

NATURE DES RÉSIDUS DANS LE RAISIN		N[os] de l'ARLA 2111111, 2111113, 2111116 et 2111117	
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole] et [^{14}C-thiophène]		
Site d'essai	Des ceps de vigne matures ont été choisis dans une vigne		
Traitement	Traitement foliaire		
Dose totale	Marqueur [^{14}C-thiazole] : 5 × 234 à 274 g m.a./ha; dose totale de 1 260 g m.a./ha Marqueur [^{14}C-thiophène] : 5 × 242 à 294 g m.a./ha; dose totale de 1 293 g m.a./ha		
Formulation	Formulation en poudre mouillable		
Délai d'attente avant récolte	0, 5, 10 et 14 j pour les fruits et les feuilles		
Matrices	**DAAR (jours)**	**[^{14}C-thiazole] RRT (ppm)**	**[^{14}C-thiophène] RRT (ppm)**
Fruits	0	1,83	1,56
	5	0,816	0,901
	10	0,919	0,903

	14	0,535	0,845	
Feuilles	0	72,9	105,7	
	5	42,5	41,2	
	10	39,7	45,0	
	14	29,5	34,9	
Métabolites identifiés	**Métabolites principaux (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**	
Position du radiomarqueur	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**
Raisin, fruit (tout DAAR)	Éthaboxame	Éthaboxame, LGC-35523	Aucun	Aucun
Feuilles (DAAR de 14 j)	Éthaboxame	Éthaboxame	Aucun	Aucun

On a montré que d'autres métabolites (TzF1 et TpF1) étaient incorporés à la fraction contenant les sucres. Il a donc été proposé que, dans le raisin, l'éthaboxame est métabolisé par dégradation photolytique en LGC-35523 qui est alors mélangé aux produits naturels (sucres).

L'étude comprenait également une expérience visant à étudier la translocation. Cette expérience a consisté à couvrir deux groupes de grappes avec des sacs en polyéthylène avant l'épandage. Les RRT dans les fruits protégés de l'application représentaient 0,137 ppm et 0,104 ppm pour, respectivement, les radiomarqueurs thiazole et thiophène au moment de la récolte, ce qui suggère que la translocation était faible.

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES POMMES DE TERRE	**N° de l'ARLA 2111114**
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole] et [^{14}C-thiophène]
Site d'essai	En pots individuels dans un polytunnel couvert de plastique à l'intérieur d'une enceinte fermée avec plancher imperméable
Traitement	Traitement foliaire
Dose totale	Marqueur [^{14}C-thiazole] : 5 × 251 – 261 g m.a./ha; dose totale de 1 263 g m.a./ha Marqueur [^{14}C-thiophène] : 5 × 259 – 264 g m.a./ha; dose totale de 1 310 g m.a./ha
Formulation	Formulation en poudre mouillable
Délai d'attente avant récolte	0, 5, 10 et 14 jours pour les tubercules et les feuilles

Matrices	**DAAR (jours)**	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**
		RRT (ppm)	**RRT (ppm)**
Tubercules	0	0,037	0,020
	5	0,073	0,033
	10	0,038	0,023
	14	0,073	0,029
Feuillage	0	13,8	12,1
	5	25,0	19,0
	10	11,7	15,3
	14	11,4	7,02

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**	
Position du radiomarqueur	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**
Tubercules (DAAR de 0 et 5 j)	Aucun	Aucun	Éthaboxame	Éthaboxame
Feuillage (DAAR de 14 j)	Éthaboxame	Éthaboxame	Aucun	Aucun

L'incorporation de radiomarqueurs dans les produits naturels a été étudiée dans les tubercules récoltés après un délai de 14 j. Les fractions d'amidon brut ont été précipitées par addition d'éthanol aux extraits. Les fractions représentaient respectivement 41,2 % (0,030 ppm) et 42,9 % (0,012 ppm) des RRT des tubercules traités à l'éthaboxame marqué sur le groupe thiazole et sur le groupe thiophène. L'hydrolyse acide des fractions d'amidon a permis de libérer environ 38 à 39 % des RRT sous la forme de glucose, et le produit de la dérivatisation des résidus du glucose en glucosazone représentait 18 à

23 % des RRT dans les tubercules. Compte tenu de ces résultats, on a proposé que l'éthaboxame est métabolisé de manière extensive dans les pommes de terre pour former des glucides (glucose et amidon).

NATURE DES RÉSIDUS DANS LES TOMATES			**N° de l'ARLA 2111115**	
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole] et [^{14}C-thiophène]			
Site d'essai	Dans des pots individuels, à l'intérieur d'un polytunnel recouvert de plastique			
Traitement	Traitement foliaire			
Dose totale	3 × 200 g m.a./ha; dose totale de 600 g m.a./ha			
Formulation	Formulation sous la forme de concentré soluble			
Délai d'attente avant récolte	0, 3, 14 et 21 j pour les fruits; 21 j pour les feuilles, les tiges et les racines			
Matrices	**DAAR (jours)**	**[^{14}C-thiazole] RRT (ppm)**		**[^{14}C-thiophène] RRT (ppm)**
Fruits	0	0,987		1,06
	3	1,32		1,47
	7	1,13		0,956
	14	1,08		1,28
	21	0,399		0,685
Feuilles	21	55,2		54,6
Tiges	21	6,85		5,3
Racines	21	0,700		1,06
Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % des RRT)**		**Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)**	
Position du radiomarqueur	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**	**[^{14}C-thiazole]**	**[^{14}C-thiophène]**
Fruits (tout DAAR)	Éthaboxame	Éthaboxame	Aucun	LGC-35523
Feuilles (DAAR de 21 j)	Éthaboxame	Éthaboxame	Aucun	Aucun

On a avancé que, dans les tomates, l'éthaboxame est métabolisé en LGC-35523.

L'étude comprenait également une expérience visant à étudier la translocation. Cette expérience a consisté à couvrir trois grappes de tomates avec des sacs en polyéthylène avant l'épandage. Les RRT dans les fruits protégés de l'application représentaient 0,053 ppm et 0,016 ppm pour, respectivement, les radiomarqueurs thiazole et thiophène au moment de la récolte, ce qui suggère que la translocation était faible.

NATURE DU RÉSIDU DANS LE CANOLA, LE MAÏS, LE SORGHO, LE SOJA ET LE BLÉ	**N° de l'ARLA 2111256**
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole] et [^{14}C-thiophène]
Site d'essai	Dans des bacs à plantes remplis de terre limoneuse
Traitement	Traitement des semences
Dose totale	Canola, maïs, sorgho et blé : 7,5 g m.a./100 kg de semences (nominal) 7,46 à 7,74 g m.a./100 kg de semences (réel) Soja : 10 ou 15 g m.a./100 kg de semences (nominal) 9,92 à 10,12 ou 14,84 à 15, 23 g m.a./100 kg de semences (réel)
Formulation	Suspension
Délai d'attente avant récolte (jours postplantation [JPP])	162 pour le canola, 78 pour les épis de maïs épluchés, 104 pour le fourrage de maïs, 119 pour le grain et les cannes de maïs, 78 pour le fourrage de sorgho, 146 pour le grain et les cannes de sorgho, 22 pour le fourrage de blé, 150 pour le foin de blé, 171 pour le grain et la paille de blé, 63 pour le fourrage de soja, 85 pour la paille de soja, 114 pour les graines et les gousses et graines de soja fraîches et 139 pour les graines de soja matures

Matrices	Dose d'application nominale (g m.a./100 kg de semences)	JPP (jours)	[^{14}C-thiazole]	[^{14}C-thiophène]
			RRT (ppm)	RRT (ppm)
Graines de canola	7,5	162	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Maïs (épis épluchés)	7,5	78	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Fourrage de maïs	7,5	104	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Graines de maïs	7,5	119	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Cannes de maïs	7,5	119	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Fourrage de sorgho	7,5	78	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Graines de sorgho	7,5	146	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Cannes de sorgho	7,5	146	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Fourrage de blé	7,5	22	< 0,005, **0,006**	< 0,005, < 0,005
Foin de blé	7,5	150	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Graines de blé	7,5	171	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Paille de blé	7,5	171	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Fourrage de soja	10	63	< 0,005, **0,006**	< 0,005, < 0,005
Foin de soja	10	85	**0,023, 0,006 (0,025)**	**0,009, 0,007**
Soja, graines vertes avec la cosse[1]	10	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Soja, graines vertes sans la cosse[1]	10	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Soja, cosses vertes sans les graines[1]	10	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Graines de soja matures	10	139	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Fourrage de soja	15	63	**0,005, 0,007**	< 0,005, < 0,005
Foin de soja	15	85	**0,008, 0,013**	**0,008, 0,018 (0,018)**
Soja, graines vertes	15	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Soja, cosses vertes	15	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Soja, graines vertes avec la cosse[1]	15	114	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005
Graines de soja matures	15	139	< 0,005, < 0,005	< 0,005, < 0,005

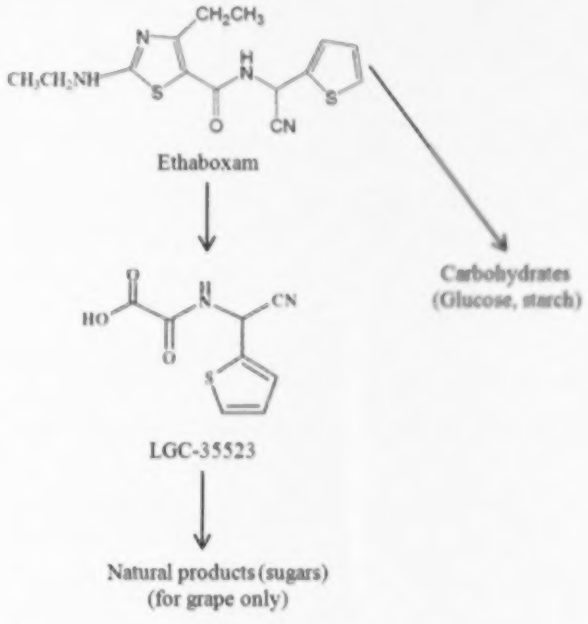
Tous les RRT ont été déterminés par combustion puis détection à l'aide d'un compteur à scintillation (CSL), sauf pour les valeurs indiquées entre parenthèses pour le foin de soja qui ont été déterminées en additionnant la radioactivité de la fraction extractible à celle de la fraction non extractible. **Les résidus quantifiables sont indiqués en caractères gras.**

[1] Les RRT sont calculés comme étant la somme des valeurs obtenues au moment du dosage par combustion des graines et des cosses vertes.

Les résidus présents dans le foin de soja ont été extraits puis caractérisés et identifiés par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP). Les procédures d'extraction ont permis d'extraire la majorité des résidus (54 à 57 % des RRT extractibles). Les résidus ont été élués au temps de rétention de l'éthaboxame, mais la concentration des RRT était < 0,001 ppm (0,8 à 2,1 % des RRT) et la radioactivité résiduelle extractible a été associée à des composants ou des régions inconnus (représentant chacun ≤ 19,0 % des RRT ou ≤ 0,004 ppm) ou à une radioactivité non résolue (≤ 9,5 % des RRT, ≤ 0,002 ppm). Aucune autre analyse n'a été faite pour identifier ces métabolites.

Voies de métabolisation proposées dans les végétaux

La voie métabolique proposée pour l'éthaboxame dans le raisin et les tomates met en jeu la scission du cycle thiazole pour former LGC-35523, un acide α-kéto-carboxylique. Dans le raisin, LGC-35523 est ensuite métabolisé en produits naturels (sucres). Dans les pommes de terre, l'éthaboxame est métabolisé en glucides (sucres, amidon). Cependant, dans l'étude du métabolisme de l'éthaboxame dans le canola, le maïs, le sorgho, le blé et le soja après traitement des semences, seul le composé d'origine a pu être identifié.



NATURE DU RÉSIDU CHEZ LES POULES PONDEUSES	**N° de l'ARLA 2165444**

Vingt poules pondeuses ont été exposées au [^{14}C-thiazole]-éthaboxame ou au [^{14}C-thiophène]-éthaboxame à 10,6 ppm par l'ingestion (voie orale) d'une capsule de gélatine par jour pendant 7 jours consécutifs. Des échantillons d'excréments ont été recueillis quotidiennement. Des échantillons d'œufs ont été prélevés 2 fois par jour. Les poules ont été euthanasiées 20 à 22 heures après l'administration de la dose finale, et les échantillons suivants ont alors été prélevés : muscles (poitrine et cuisse), tissus adipeux (épiploïque et sous-cutané), foie et TGI (avec contenu).

Matrices	**[^{14}C-thiazole]**		**[^{14}C-thiophène]**	
	RRT (ppm)	**% de la dose administrée***	**RRT (ppm)**	**% de la dose administrée***
Excréments	–	92,8	–	93,6 %
Muscles (cuisse)	0,022	0	0,048	0
Muscles (poitrine)	0,018	0	0,041	0
Tissus adipeux (épiploïques)	0,019	0	0,026	0
Gras (sous-cutané)	0,016	0	0,025	0
Foie	0,830	0,5	0,806	0,4
Œufs (matin du 8^{e} jour)	0,079	0,05	0,097	0,05
Contenu du TGI	–	1,4	–	1,0

* Comme mentionné dans le rapport de l'étude.

Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole]	[^{14}C-thiophène]	[^{14}C-thiazole]	[^{14}C-thiophène]
Muscles (cuisse)	Aucun	M2	Éthaboxame	Aucun
Muscles (poitrine)	Aucun	M2	Éthaboxame	Aucun
Tissus adipeux (épiploïques)	Aucun	M2	Aucun	Aucun
Tissus adipeux (sous-cutané)	Aucun	M2	Aucun	Aucun
Foie	Aucun	Aucun	M1, éthaboxame	M2, M1, éthaboxame
Œufs (matin du 8e jour)*	M1	M2	Aucun	M1

* Les résidus présents dans les œufs prélevés au matin du 8e jour ont été extraits, caractérisés puis identifiés, puisqu'ils contenaient le plus de produits.
M1 = déséthyl-éthaboxame, M2 = un cyanoformamide

L'éthaboxame, M1 et M2 ont également été identifiés dans les excréments. D'autres résidus ont été caractérisés comme étant polaires, n'ont pas justifié de caractérisation supplémentaire, ou n'ont pu être mieux caractérisés à cause d'un faible taux de récupération après les opérations d'isolation et de purification.

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION | **N° de l'ARLA 2165446**

Vingt chèvres en lactation ont été exposées au [^{14}C-thiazole]-éthaboxame ou au [^{14}C-thiophène]-éthaboxame à 10,5 ppm par l'ingestion (voie orale) d'une capsule de gélatine par jour pendant 5 jours consécutifs. Des échantillons d'excréments ont été recueillis une fois par jour tandis que le lait a été recueilli 2 fois par jour. Les chèvres ont été euthanasiées 20 à 22 heures après l'administration de la dose finale, et les échantillons suivants ont alors été prélevés : muscles (flanc et longe), tissus adipeux (épiploïque, sous-cutané et rénal), reins, foie, TGI, produits de lavage des cages, bile et sang.

Matrices	[^{14}C-thiazole]		[^{14}C-thiophène]	
	RRT (ppm)	% de la dose administrée	RRT (ppm)	% de la dose administrée
Urine	--	16,9	--	22,7
Matières fécales	--	52,2	--	45,8
Produits de lavage des cages	--	0,1	--	0,2
Muscles (flanc)	0,054	0,01	0,030	0,001
Muscles (longe)	0,051	0,02	0,029	0,001
Tissus adipeux (épiploïques)	0,039	0,01	0,027	0,01
Tissus adipeux (sous-cutané)	0,059	0,00	0,036	< 0,01
Tissus adipeux (rénaux)	0,040	0,02	0,021	0,01
Reins	0,458	0,05	0,486	0,06
Foie	1,822	1,0	1,496	1,1
TGI avec contenu	--	23,2	--	8,8
Bile	6,800	0,04	3,072	0,01
Sang	0,143	--	0,083	--
Lait écrémé (après-midi du 4e jour)	0,165	0,04	0,079	0,02
Matière grasse du lait (après-midi du 4e jour)	0,543	0,01	0,199	< 0,01

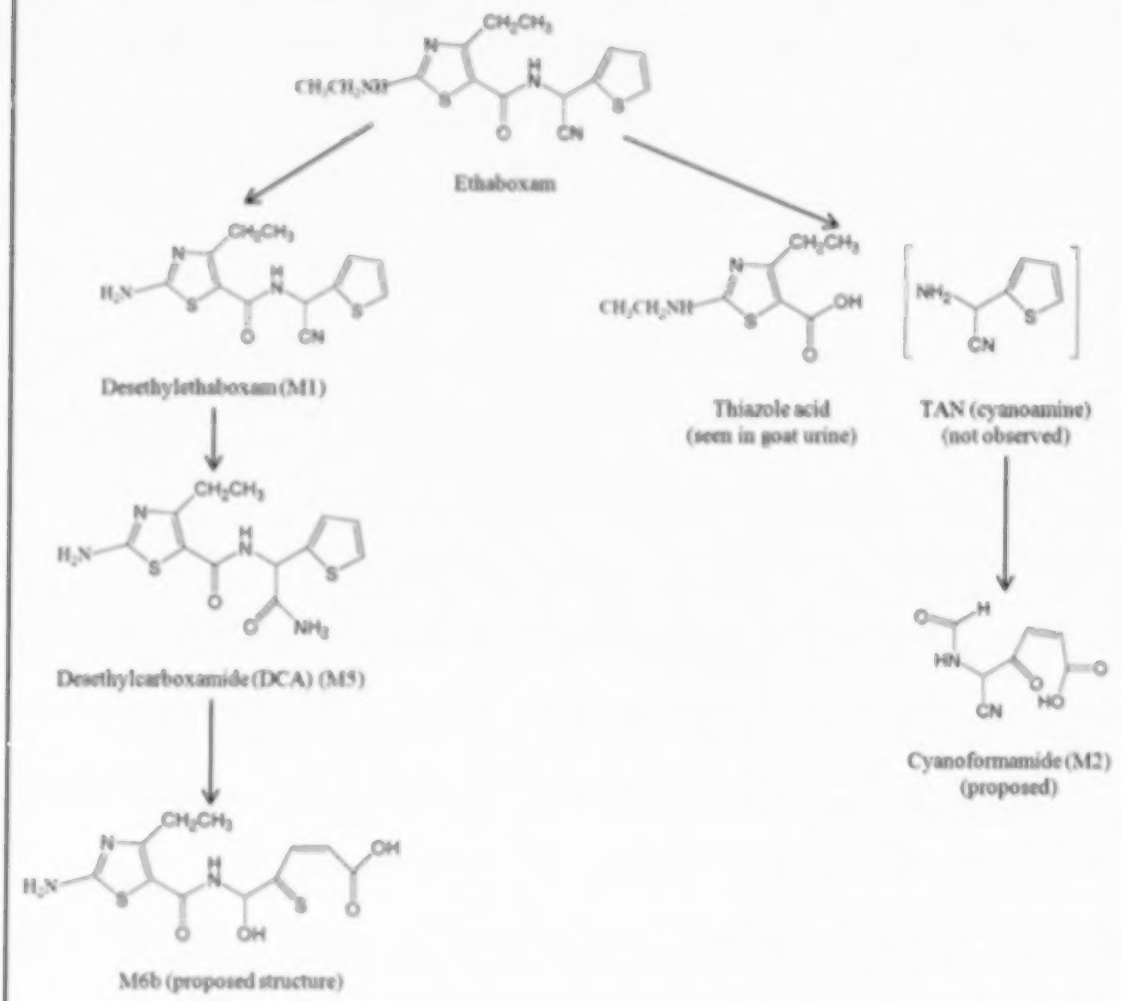
Métabolites identifiés	Métabolites principaux (> 10 % des RRT)		Métabolites mineurs (< 10 % des RRT)	
Position du radiomarqueur	[^{14}C-thiazole]	[^{14}C-thiophène]	[^{14}C-thiazole]	[^{14}C-thiophène]
Muscles (flanc)	M1	M1, M2	Éthaboxame, M5	Éthaboxame
Muscles (longe)	M1	M2, M1	Éthaboxame, M5	Éthaboxame
Tissus adipeux (épiploïques)	M1, éthaboxame	Éthaboxame, M1	Aucun	M2
Tissus adipeux (sous-cutané)	M1, éthaboxame	Éthaboxame, M1	Aucun	M2
Tissus adipeux (rénaux)	M1, éthaboxame	Éthaboxame, M1, M2	Aucun	M2
Reins	M1, M5	M2	M6b, éthaboxame	M1, M5, éthaboxame, M6b
Foie	M1	Aucun	M6b, M5, éthaboxame	M1, éthaboxame, M5, M2, M6b
Lait écrémé (après-midi du 4^{e} jour)*	M1, M5	M1, éthaboxame, M2	Éthaboxame	M5
Matière grasse du lait (après-midi du 4^{e} jour)*	M1, éthaboxame	M1, éthaboxame	Aucun	M2

* Les résidus présents dans les échantillons de lait prélevés dans l'après-midi du 4^{e} jour ont été extraits, caractérisés puis identifiés, puisqu'ils contenaient le plus de produits.
M1 = déséthyl-éthaboxame, M2 = un cyanoformamide, M5 = déséthyl-carboxamide,
M6b = acide carboxylique hydroxylé (voir la voie métabolique proposée chez les animaux d'élevage pour la structure)

L'éthaboxame, M1, M2 et un acide portant le groupement thiazole ont également été identifiés dans les excréments.
D'autres résidus ont été caractérisés comme étant polaires, n'ont pas justifié de caractérisation supplémentaire, ou n'ont pu être mieux caractérisés à cause d'un faible taux de récupération après les opérations d'isolation et de purification.

Voie de métabolisation proposée chez les animaux d'élevage

La voie métabolique proposée pour l'éthaboxame absorbé par les animaux d'élevage met en jeu la scission du groupe éthyl pour former le déséthyl-éthaboxame. Le groupe cyano de M1 est ensuite hydrolysé pour former le déséthyl-carboxamide. On a proposé que le cycle thiophénique de M5 est oxydé puis ouvert. L'atome de carbone adjacent est ensuite oxydé pour former un acide carboxylique hydroxylé (M6b). La voie métabolique proposée pour l'éthaboxame absorbé par les animaux d'élevage met aussi en jeu la scission de la liaison amide pour former l'acide thiazole et TAN. TAN est ensuite formylé et le cycle thiophène est oxydé pour former M2, un cyanoformamide.



STABILITÉ À L'ENTREPOSAGE EN CONGÉLATEUR	N° de l'ARLA 2268643

Matrices végétales : Graines de soja

Les données concernant la stabilité du produit à l'entreposage en congélateur indiquent que les résidus de l'éthaboxame sont stables à -20 °C pendant 227 jours.

ESSAI CONTRÔLÉ EN PLEIN CHAMP SUR LE SOJA	N° de l'ARLA 2111255

Trois essais en champ ont été effectués en 2010 aux États-Unis. Ces essais ont été menés dans la région de production de cultures 5, qui est représentative des régions de production de cultures canadiennes. Chaque essai portait sur une parcelle non traitée et deux parcelles traitées. Chaque parcelle « traitée » a été ensemencée avec des graines de soja prétraitées avec le fongicide Intego Solo à la dose de 7,5 g m.a./100 kg de semences (1 fois la dose approuvée) ou de 37,5 g m.a./100 kg de semences (5 fois la dose approuvée). Les semences traitées ont été plantées entre 4 et 55 jours après traitement. Des échantillons de graines ont été prélevés 109 à 147 j après leur plantation. Seuls les échantillons de semences traitées avec la dose 5 fois supérieure à la dose approuvée ont été analysés.

Denrée	Dose d'application totale (g m.a./100 kg semences)	DAAR (jours)	Concentration des résidus (ppm)							
			n	Min. [#]	Max. [#]	MPFET[*]	MPEET[*]	Médiane[*]	Moyenne[*]	Écart-type[*]
Éthaboxame										
Graines de soja	37,5	109-147	3	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	--

[#] Valeurs basées sur le nombre total d'échantillons. Les auteurs de l'étude ont mentionné que les valeurs étaient inférieures à la limite de détection (c.-à-d. < 0,005 ppm).

[*] Valeurs basées sur les moyennes pour chaque essai. MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain, MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain. Pour le calcul de la MPFET, de la MPEET, de la médiane, de la moyenne et de l'écart-type, les valeurs inférieures à la limite de quantification (LQ) sont posées égales à la LQ.

n : nombre d'essais en champ.

Tableau 6 Aperçu de la chimie des résidus dans les aliments, d'après les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques

ÉTUDES SUR LES VÉGÉTAUX	
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI **Cultures primaires (groupe de cultures 6 [sauf le dolique et le pois de grande culture], groupe de cultures 15 [sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage] et groupe de cultures 20A)** **Cultures de rotation**	Éthaboxame
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES **Cultures primaires (groupe de cultures 6 [sauf le dolique et le pois de grande culture], groupe de cultures 15 [sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage] et groupe de cultures 20A)** **Cultures de rotation**	Éthaboxame
PROFILS MÉTABOLIQUES DANS DIVERSES CULTURES	Le raisin et les tomates ont des profils métaboliques similaires (éthaboxame métabolisé en LGC-35523) qui diffèrent de celui de la pomme de terre (composé initial converti en glucides) et de ceux du canola, du maïs, du sorgho, du blé et du soja (dans lequel seul l'éthaboxame a pu être identifié).
ÉTUDES SUR LES ANIMAUX	
ANIMAUX	**Ruminants et volaille**
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'APPLICATION DE LA LOI	Éthaboxame
DÉFINITION DES RÉSIDUS AUX FINS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES	Éthaboxame

PROFILS MÉTABOLIQUES CHEZ LES ANIMAUX (chèvre, poule, rat)		Similaire chez la chèvre et la poule, différent chez le rat, avec absence de scission de l'éthaboxame au niveau de la liaison amide.	
RÉSIDUS SOLUBLES DANS LES GRAISSES		Non	
RISQUES ALIMENTAIRES (CONSOMMATION D'ALIMENTS ET D'EAU)			
	POPULATION	**RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE JOURNALIÈRE ADMISSIBLE (DJA)**	
		Aliments seulement	**Aliments et eau**
Évaluation des risques autres que le cancer liés à l'exposition chronique de base par le régime alimentaire **DJA = 0,055 mg/kg p.c./j** **Dose chronique estimée provenant de la consommation d'eau potable = 0,15 µg/L**	**Nourrissons de moins de 1 an**	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 1 à 2 ans	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 3 à 5 ans	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 6 à 12 ans	< 1,0	< 1,0
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 1,0	< 1,0
	Adultes de 20 à 49 ans	< 1,0	< 1,0
	Adultes de plus de 50 ans	< 1,0	< 1,0
	Femmes de 13 à 49 ans	< 1,0	< 1,0
	Population totale	< 1,0	< 1,0
	POPULATION	**RISQUE ESTIMÉ % de la DOSE AIGUË DE RÉFÉRENCE (DARf)**	
		Aliments seulement	**Aliments et eau**
Exposition alimentaire aiguë de base, 95e percentile **DARf = 1 mg/kg p.c. (population générale)** **Dose aiguë estimée provenant de la consommation d'eau potable = 1,2 µg/L**	**Nourrissons de moins de 1 an**	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 1 à 2 ans	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 3 à 5 ans	< 1,0	< 1,0
	Enfants de 6 à 12 ans	< 1,0	< 1,0
	Jeunes de 13 à 19 ans	< 1,0	< 1,0
	Adultes de 20 à 49 ans	< 1,0	< 1,0
	Adultes de plus de 50 ans	< 1,0	< 1,0
	Femmes de 13 à 49 ans	< 1,0	< 1,0
	Population totale	< 1,0	< 1,0

Analyse approfondie des risques de cancer liés à l'exposition par le régime alimentaire $q_1^* = 0{,}0196$ (mg/kg p.c./j)$^{-1}$ Dose chronique estimée provenant de la consommation d'eau potable = 0,15 µg/L	POPULATION	RISQUE ESTIMÉ DE CANCER POUR LA DURÉE DE VIE	
		Aliments seulement	Aliments et eau
	Population totale	1×10^{-6}	1×10^{-6}

Tableau 7 Devenir et comportement de l'éthaboxame et de ses produits de transformation dans l'environnement

Propriété	Substance à l'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
Transformation abiotique					
Hydrolyse		20 °C pH 4, TD_{50}: 181 j; pH 7, TD_{50}: stable; pH 9, TD_{50}: 152 j (CSPO – marqueurs combinés)	Majeur Aucun Mineurs LGC-32525 LGC-32533 LGC-32523	L'hydrolyse n'est pas une voie de transformation importante.	2111124 2111116 2111117
Photo-transformation sur le sol	Éthaboxame	TD_{50} (irradié) : 11,4 j; TD_{50} (obscurité) : 9,1 j (CPODP – marqueurs combinés) Une demi-vie de phototransformation n'a pas pu être calculée, car la dissipation a été plus rapide pour les témoins dans l'obscurité.	Majeur, irradié LGC-32799 Majeurs, obscurité LGC-32799 LGC-32533 Mineurs, irradiés LGC-32533 10 produits non identifiés CO_2 Composés organiques volatils Mineurs, obscurité 10 produits non identifiés CO_2	La transformation de l'éthaboxame en LGC-32799 et LGC-32533 ne devrait pas intervenir uniquement au cours de la photo-transformation. Ne devrait pas représenter une voie importante de dissipation.	2111126 2111116 2111117
Photo-transformation dans l'eau	Éthaboxame	Tampon stérile à pH 7 TD_{50} (irradié) : 4,5 j; TD_{50} (obscurité) : stable (CSPO – marqueurs combinés) TD_{50} prévu pour l'éthaboxame dans un	Majeurs, irradiés LGC-35525 Produit non identifié comportant un groupe fonctionnel de type acide	Peut constituer une voie importante de dissipation de l'éthaboxame près de la surface des plans d'eau. Aucun déclin clair des produits de transformation n'a été	2111127 2111116 2111117

Propriété	Substance à l'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
		tampon stérile à pH 7 : 4,5 j pour le rayonnement solaire en période estivale sous 40° de latitude N	carboxylique Majeur, obscurité Aucun Mineurs, irradiés LGC-32533 LGC-32525 LGC-32787 LGC-32788 LGC-32789 LGC-32790 LGC-32791 LGC-32792 LGC-32793 LGC-32794 LGC-32795 LGC-32796 LGC-32797 LGC-32798 LGC-35523 2-thiophène carboxamide Acide 2-thiophène carboxylique Mineur, obscurité Aucun	observé.	
Photo-transformation dans l'air	Éthaboxame	Compte tenu de sa pression de vapeur et de sa constante de la loi de Henry, l'éthaboxame ne devrait pas être volatile dans les conditions normales rencontrées sur le terrain.			2111123
Biotransformation					
Bio-transformation dans un sol aérobie	Éthaboxame	20 °C Loam sableux TD_{50} : 1,33 j; TD_{90} : 14,7 j (EVOI – marqueurs combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 4,44 j)	Majeur CO_2 Mineurs 9 à 10 produits par marqueur; LGC-32525 et LGC-32533 ont été identifiés. LGC-32799 et LGC-32787/ LGC-32788 ont été provisoirement identifiés.	L'éthaboxame est non persistant. La biotransformation dans les sols aérobies est une voie importante de dissipation de l'éthaboxame et de ses produits de transformation. Des concentrations importantes de résidus non extractibles ont été signalées.	2111128 2111116 2111117
		20 °C Loam sableux TD_{50} : 0,484 j; TD_{90} : 3,08 j. (EVOI – un marqueur; demi-vie représentative aux fins de	Majeur CO_2 Mineurs LGC-32525 LGC-32533 7 autres produits	L'éthaboxame est non persistant. La biotransformation dans les sols aérobies est une voie importante de dissipation de	2111129

Propriété	Substance à l'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
		modélisation : 0,929 j) <u>Loam argileux</u> TD_{50} : 2,41 j; TD_{90} : 32 j. (EVOI – un marqueur; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 9,64 j) <u>Loam</u> TD_{50} : 0,787 j; TD_{90} : 6,2 j. (EVOI – un marqueur; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 1,87 j) 10 °C <u>Loam</u> TD_{50} : 3,99 j; TD_{90} : 38,8 j. (EVOI – un marqueur; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 11,7 j)	non identifiés	l'éthaboxame et de ses produits de transformation. Des concentrations importantes de résidus non extractibles ont été signalées.	
Bio-transformation dans un sol anaérobie	Éthaboxame	20 °C <u>Loam sableux</u> TD_{50} : 98,7 j; TD_{90} : 412 j (CPODP – marqueurs combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 135 j)	<u>Majeurs</u> Acide 2-thiophène carboxylique CO_2 <u>Mineurs</u> LGC-32525 LGC-32533 10 autres produits non identifiés Composés organiques volatils	L'éthaboxame est modérément persistant. La biotransformation en sol anaérobie est une voie de dissipation de l'éthaboxame.	2111132 2111116 2111117
		20 °C <u>Loam</u> TD_{50} : 290 j; TD_{90} : 962 j (CSPO – marqueur thiazole) TD_{50}: 135 j; TD_{90} : 448 j (CSPO – marqueur thiophène) <u>Sable</u> TD_{50} : 134 j;	<u>Majeurs</u> Acide 2-thiophène carboxylique LGC-32524 CO_2 <u>Mineurs</u> LGC-32525 LGC-32533 acide 2-kétoglutarique Composés organiques volatils	L'éthaboxame est modérément persistant à persistant. La biotransformation en sol anaérobie est une voie de dissipation de l'éthaboxame.	2117991

Propriété	Substance à l'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
		TD_{90} : 444 j (CSPO – marqueur thiophène) Loam limoneux TD_{50} : 80,3 j; TD_{90} : 267 j (CSPO – marqueur thiophène) Loam sableux TD_{50} : 106 j; TD_{90} : 352 j (CSPO – marqueur thiophène)			
Bio-transformation dans les systèmes de sédiments aqueux aérobies	Éthaboxame	Eau d'étang : Sédiment de type loam argileux TD_{50} pour le système : 22,1 j; TD_{90} : 173 j (EVOI – marqueurs combinés; demi-vie aux fins de modélisation : 51,9 j) Eau de lac : sédiments de type loam sableux TD_{50} pour le système : 6,49 j; TD_{90} : 71,5 j CPODP – marqueurs combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 28,8 j)	Majeurs Produit non identifié TZSd1 CO_2 Mineurs LGC-32525 LGC-32533 LGC-32787 et LGC-32788 (provisoirement identifiés) 4 à 5 autres produits non identifiés pour chaque marqueur	L'éthaboxame est non persistant à légèrement persistant. La biotransformation dans les systèmes de sédiments aqueux aérobies est une voie de dissipation de l'éthaboxame.	2111131 2111116 2111117
Bio-transformation dans les systèmes de sédiments aqueux anaérobies	Éthaboxame	Eau de rivière : sédiments sableux TD_{50} pour le système : 105 j; TD_{90} : 502 j (EVOI – marqueurs combinés; demi-vie représentative aux fins de modélisation : 151 j)	Majeur CO_2 Mineurs LGC-32524 LGC-32525 LGC-32533 Acide 2-thiophène carboxylique Composés polaires	L'éthaboxame est modérément persistant. La biotransformation dans les systèmes de sédiments aqueux anaérobies est une voie de dissipation de l'éthaboxame.	2111133
Mobilité					
Adsorption et désorption dans le sol	Éthaboxame	Cinq types de sol K_F : 2,24 - 56,2 K_{FCO} : 457 - 1561 $K_{d\ ads}$: 1,61 - 60,6 $K_{CO\text{-}ads}$: 404 - 1684	Non testé	L'éthaboxame est considéré comme possédant un potentiel faible à moyen de mobilité dans le sol.	2111135
Lessivage dans un sol vieilli	Éthaboxame	Loam sableux	Majeur Aucun Mineurs	L'éthaboxame et ses produits de transformation ont une faible mobilité dans les	2152321 2111116 2111117

Propriété	Substance à l'essai	Valeur[1]	Produits de transformation	Commentaires	N° de l'ARLA
			LGC-32533 Provisoirement identifiés : LGC-32787/ 32788 et LGC-32799. 7 autres produits non identifiés.	sols limoneux-sableux une fois passé les 13 premiers cm de sol. Des produits ont été détectés dans chaque couche du sol et chaque lixiviat. Les lixiviats contenaient probablement des composés polaires.	
Volatilisation	Étude non requise compte tenu de la faible pression de vapeur ($8,1 \times 10^{-5}$ Pa à 25 °C) et la faible constante de la loi de Henry ($3,8 \times 10^{-3}$ Pa. m^3/mole à 20 °C).				
Bioconcentration					
Bio-concentration dans les poissons	Éthaboxame	FBC pour l'organisme entier et à l'équilibre : 6,1 à 9,8 $L.kg^{-1}$ Après 14 j de dépuration des résidus marqués au ^{14}C, la concentration de l'éthaboxame était < LQ	LGC-32525 LGC-32533 5 autres produits non identifiés	Ne s'est pas bioconcentré en grandes quantités dans les poissons dans les conditions d'essai de l'étude.	2111166

[1] Modèles cinétiques : CSPO = cinétique de premier ordre; EVOI = équation de vitesse d'ordre indéterminé; CPODP = cinétique de premier ordre double en parallèle.

Tableau 8 Toxicité pour les espèces terrestres non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité[a]	N° de l'ARLA
Invertébrés					
Lombrics	14 j; aiguë	Éthaboxame 99,0 % p/p	CL_{50} > 1 000 mg m.a./kg p.s. sol CE_{50} > 1 000 mg m.a./kg p.s. sol CSENO : 171mg m.a./kg p.s. sol D'après le gain en p.c.	Pour ainsi dire non toxique	2111143
Abeille	48 h; orale	LGC-30473 99 %	DL_{50} > 111,8 µg m.a/abeille	Relativement non toxique	211144
	48 h; contact		DL_{50} > 111,8 µg m.a/abeille	Relativement non toxique	211144

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité[a]	N° de l'ARLA
Oiseaux					
Colin de Virginie	Aiguë	LGC-30473 99 %	DL_{50} > 2 000 mg m.a./kg p.c. Mortalité DSENO : 2 000 mg m.a./kg p.c. Gain en p.c. DSEO : 1 000 mg m.a./kg p.c.	Pour ainsi dire non toxique	2111169
Diamant mandarin	Aiguë	V-10208 technique 98,9 %	DL_{50} > 2 000 mg m.a./kg p.c. DSENO : 2 000 mg m.a./kg p.c. D'après la mortalité, la diminution du p.c. et la consommation alimentaire	Pour ainsi dire non toxique	2111170
Colin de Virginie	8 j; régime alimentaire	LGC-30473 99 %	DL_{50} > 5 080 mg m.a./kg d'aliments CSENO : 2 540 mg m.a./kg d'aliments D'après la diminution du p.c. et la consommation alimentaire	Pour ainsi dire non toxique	2111171
	22 semaines; reproduction	LGC-30473 99 %	CSENO : 993 mg m.a./kg d'aliments[b]	S.O.	2111173 2111174
Canard colvert	8 j; régime alimentaire	LGC-30473 98,9 %	DL_{50} > 6 065 mg m.a./kg d'aliments CSENO (consommation alimentaire, gain en p.c. entre le 5e et le 8e j) : 6 065 mg m.a./kg d'aliments CSENO (gain en p.c. au cours des 5 premiers jours) : 613 mg m.a./kg d'aliments	Pour ainsi dire non toxique	2111172
	21 semaines; reproduction	Éthaboxame 98,9 %	CSENO : 170 mg m.a./kg d'aliments D'après la production d'œufs, le taux d'éclosion et le taux de survie des jeunes.	Sans objet	2111175

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité[a]	N° de l'ARLA
Mammifères					
Rat	Aiguë par voie orale	Éthaboxame 99,0 % p/p	DL_{50} > 5 000 mg m.a./kg p.c.	Pour ainsi dire non toxique	2111014
	Aiguë par voie orale	V-10208 3.2 FS 34,4 %	DL_{50} > 5 000 mg de la préparation commerciale /kg p.c.	Pour ainsi dire non toxique	2111224
	28 j, par le régime alimentaire (orale)	Éthaboxame 99,2 %	DSENO : 50 mg m.a./kg p.c. DMENO : 100 mg m.a./kg p.c. D'après la diminution du p.c. (9 à 36 %) et le gain en p.c. (14 à 56 %) (mâles).	Sans objet	2351467
	28 j, par le régime alimentaire (orale)	LGC-35523 92,6 %	DSENO : 170,9/170,7 mg du produit technique/kg p.c. DMENO : 1 104,1/1 155,8 mg du produit technique/kg p.c. D'après la diminution du p.c. et le gain en p.c. (14 %) (mâles).	Sans objet	2111027
	Effets sur la reproduction, deux générations	Éthaboxame 99,0 % p/p	**Substance initiale :** DSENO : Sans objet DMENO : Sans objet **Progéniture :** DSENO : 16,2/17,6 mg m.a./kg p.c. (mâles/femelles) DMENO : 52,6/56,1 mg m.a./kg p.c. (mâles/femelles) D'après la diminution du taux de viabilité des petits, la taille moyenne des portées (F2), l'indice des naissances vivantes (F2), le p.c. (8 à 18 %) et le gain en p.c. (13 à 19 %).	Sans objet	2111050-2111052 (EPA DER 2138177)
	Effets sur la reproduction, deux générations (visant à établir les doses)	Éthaboxame 99,0 % p/p	Toxicité pour la reproduction à 18 mg m.a./kg p.c. (dose minimale à l'essai) : diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules (F0) et du poids des vésicules séminales (F1).	Sans objet	2351471

[a] Atkins *et al.* (1981) pour les abeilles et classification de l'EPA pour les autres, le cas échéant.

[b] Critère d'effet : Nombre d'œufs pondus/cage, nombre d'œufs fêlés/cage, nombre d'œufs non fêlés/nombre d'œufs pondus (%), nombre d'œufs placés en incubateur/cage, épaisseur de la coquille, nombre d'œufs placés en incubateur/nombre d'œufs pondus (%), nombre d'embryons viables/cage, nombre d'embryons viables/nombre d'œufs placés en incubateur (%), nombre d'embryons vivants/cage, nombre d'embryons vivants/nombre d'embryons viables (%), nombre de poussins/cage, nombre de poussins/nombre d'œufs pondus (%), nombre de

poussins/nombre d'œufs placés en incubateur (%), nombre de poussins/nombre d'embryons vivants (%), nombre de poussins survivants/cage, nombre de poussins survivants/nombre d'œufs placés en incubateur (%), nombre de poussins survivants/nombre de poussins (%), poids des poussins (g), poids des poussins survivants (g), consommation alimentaire moyenne (g/oiseau/j), gain de p.c. des mâles (g), gain de p.c. des femelles (g).

Tableau 9 Toxicité pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Exposition	Substance à l'essai	Critère d'effet	Degré de toxicité[a]	N° de l'ARLA
Espèces dulcicoles					
Daphnia magna	48 h; aiguë	Éthaboxame 99,0 % p/p	CE_{50}: 0,37 mg m.a./L CSENO : 0,28 mg m.a./L D'après l'immobilité	Très toxique	2111146
	21 j; chronique	Éthaboxame 98,9 %	CSENO : 0,050 mg m.a./L (reproduction)[b]	Sans objet	2111147
Truite arc-en-ciel	96 h; aiguë	Éthaboxame 99,0 %	CL_{50} : 2,18 mg m.a./L CSENO : 0,14 mg m.a./L D'après les effets sublétaux[c]	Modérément toxique	2111159
	Xj; chronique	Aucune donnée présentée. Aucune donnée requise.			
Tête-de-boule	96 h; aiguë	Éthaboxame 99,0 %	CL_{50} : > 4,6 mg m.a./L CSENO : 4,6 mg m.a./L (concentration maximale à l'essai et mesurée)	Non toxique à la concentration maximale à l'essai	2111160
	Premiers stades de vie	LGC-30473 99 %	CSENO : 0,88 mg m.a./L D'après la mortalité cumulative et les signes cliniques de toxicité[d].	Sans objet	2111164
Algues vertes d'eau douce	96 ; aiguë	LGC-30473 99,0 %	CE_{50} : > 3,6 mg m.a./L D'après la densité cellulaire, le taux de croissance et l'aire sous la courbe.	Sans objet	2111176
Espèces marines					
Mysidacés marins	95 h; aiguë	V-10208 technique 98,9 %	CL_{50} : 0,42 mg m.a./L CSENO : 0,25 mg m.a./L	Très toxique	2111154
Calcification de la coquille de l'huître de l'Est	96 h; aiguë	V-10208 technique 98,9 %	CE_{50} : 0,37 mg m.a./L CSENO : 0,027 mg m.a./L	Très toxique	2111156
Mené tête-de-mouton	96 h; aiguë	V-10208 technique 98,9 %	CL_{50} : > 3,1 mg m.a./L CSENO : 3,1 mg m.a./L (concentration maximale à l'essai et mesurée)	Non toxique à la concentration maximale à l'essai	2111161
	Premiers stades de vie	V-10208 technique 98,9 %	CSENO : 0,17 mg m.a./L D'après la longueur ainsi que le poids humide et sec	Sans objet	2111165

[a] Classification de l'EPA, le cas échéant.

[b] Critère d'effet : délai avant la dispersion des premiers alevins, nombre total d'alevins produits et nombre total d'alevins produits par jour de reproduction (taux de naissances réelles).
[c] Hyperventilation, nage irrégulière, léthargie, perte d'équilibre, exophtalmie et pigmentation accrue.
[d] Courbure de la colonne vertébrale, inactivité, perte d'équilibre et état moribond.

Tableau 10 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées autres que les oiseaux et les mammifères

Organisme	Exposition	Critère d'effet	CPE	Quotient de risque	Risques
Invertébrés					
Lombrics	Aiguë	500 mg m.a./kg sol	0,01 mg m.a./kg sol	< 0,00002	< NP
Abeille	Aiguë par voie orale	> 111,8 µg m.a./ abeille	0,29 µg m.a./abeille	< 0,003	< NP

Tableau 11 Critères d'effet utilisés dans l'évaluation des risques et facteurs d'incertitude appliqués

Groupe taxonomique	Exposition	Critère d'effet	Facteur d'incertitude
Lombrics	Aiguë	CL_{50}	0,5
Abeilles	Aiguë, par contact	CL_{50}	1
Oiseaux	Aiguë	DL_{50}	0,10
	Chronique	DSEO	1
Mammifères	Aiguë	DL_{50}	0,10
	Chronique	DSEO	1
Invertébrés aquatiques	Aiguë	CE_{50}	0,5
	Chronique	CSEO	1
Poissons	Aiguë	CL_{50}	0,10
	Chronique	CSEO	1
Amphibiens	Aiguë	CL_{50} des poissons	0,10
	Chronique	CSEO des poissons	1
Algues		CE_{50}	0,5

Tableau 12 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces non ciblées d'oiseaux et de mammifères terrestres

	Critère d'effet utilisé pour l'étude (mg m.a./kg p.c./j/FI)	EEA (mg m.a./kg p.c./j)	Quotient de risque	Risques
Oiseaux de petite taille (0,02 kg)				
Aiguë	200,00	19,071	0,10	< NP
Reproduction	21,83	19,071	0,87	< NP
Oiseaux de taille intermédiaire (0,10 kg)				
Aiguë	200,00	14,980	0,07	< NP
Reproduction	21,83	14,980	0,69	< NP
Oiseaux de grande taille (1,00 kg)				
Aiguë	200,00	4,367	0,02	< NP

	Critère d'effet utilisé pour l'étude (mg m.a./kg p.c./j/FI)	EEA (mg m.a./kg p.c./j)	Quotient de risque	Risques
Reproduction	21,83	4,367	0,20	< NP
Mammifères de petite taille (0,015 kg)				
Aiguë	500,00	10,898	0,02	< NP
Reproduction	16,20	10,898	0,67	< NP
Mammifères de taille intermédiaire (0,035 kg)				
Aiguë	500,00	9,373	0,02	< NP
Reproduction	16,20	9,373	0,58	< NP
Mammifères de grande taille (1,00 kg)				
Aiguë	500,00	5,161	0,01	< NP
Reproduction	16,20	5,161	0,32	< NP

Tableau 13 Évaluation préliminaire des risques pour les espèces aquatiques non ciblées

Organisme	Exposition	Critère d'effet	CPE	Quotient de risque	Risques
Espèces dulcicoles					
Daphnia magna	Aiguë	0,185 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,015	< NP
	Chronique	0,05 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,056	< NP
Truite arc-en-ciel	Aiguë	0,218 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,013	< NP
Tête-de-boule	Aiguë	> 0,46 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	< 0,006	< NP
	Premiers stades de vie	0,88 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,003	< NP
Amphibiens (utilisation du critère d'effet le plus sensible pour les poissons comme données de substitution)	Aiguë	0,218 mg m.a./L	0,015 mg m.a./L	0,069	< NP
	Premiers stades de vie	0,88 mg m.a./L	0,015 mg m.a./L	0,017	< NP
Algues d'eau douce	Aiguë	0,16 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,017	< NP
Espèces marines					
Crustacés	Aiguë	0,21 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,013	< NP
Mollusques	Aiguë	0,185 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,015	< NP
Mené tête-de-mouton	Aiguë	> 0,31 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	< 0,009	< NP
	Premiers stades de la vie	0,17 mg m.a./L	0,0028 mg m.a./L	0,016	< NP

Tableau 14 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 de la politique

Critère de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Matière active et critère d'effet
Toxique au titre de la LCPE ou toxicité équivalente[1]	Oui		
Principalement anthropogénique[2]	Oui		
Persistance[3] :	Sol	Demi-vie ≥ 182 j	Gamme des valeurs du TD_{50} à 20 °C : 0,5 à 2,4 j Gamme des valeurs de t_R* à 20 °C : 0,9 à 9,6 j (EVOI) TD_{50} à 10 °C : 4 j $t_{1/2}$ à 10 °C : 11,7 j (EVOI)
	Eau	Demi-vie ≥ 182 j	Aérobie (système complet) TD_{50} : 6,5 à 22,1 j $t_{1/2}$: 28,8 (CPODP) à 51,9 j (EVOI) Anaérobie (système complet) TD_{50} : 105 j $t_{1/2}$: 151 j (EVOI)
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 j	$t_{1/2}$: 80,3 à 135 j (CSPO)
	Air	Demi-vie ≥ 2 j ou signe de transport sur de longues distances	La volatilisation n'est pas une voie de dissipation importante et le transport atmosphérique sur de longues distances n'intervient probablement pas compte tenu de la pression de vapeur (< $8,1 \times 10^{-5}$ Pa) et de la constante de la loi de Henry ($3,8 \times 10^{-3}$ Pa.m^3/mol).
Bioaccumulation[4]	Log $K_{ow} \geq 5$		2,9
	FBC ≥ 5 000		FBC : 6,1 à 9,8 L/kg
	FBA ≥ 5 000		Non disponible
Le produit chimique est-il une substance de la voie 1 aux termes de la PGST (les quatre critères doivent être vérifiés)?			Non, le produit ne satisfait pas aux critères de la voie 1 de la PGST.

[1]Tous les pesticides sont considérés comme étant toxiques aux termes de la LCPE ou équivalents toxiques aux termes de cette même loi dans le cadre de l'évaluation d'un pesticide en fonction des critères de la PGST. L'évaluation par rapport aux critères de la LCPE peut être approfondie si besoin est (par exemple,. en incluant tous les critères de la PGST).

[2]La politique considère qu'une substance est « principalement anthropique » lorsque sa présence dans l'environnement est largement due à une activité humaine plutôt qu'à des sources naturelles.

[3]Si le pesticide et/ou ses produits de transformation satisfont à un critère de persistance pour l'un des substrats (sol, eau, sédiments ou air), on considère que le critère de persistance est satisfait.

[4]L'ARLA donne la préférence aux données recueillies sur le terrain (par exemple, les FBA), devant les données recueillies en laboratoire (par exemple, les FBC) et, en dernier, les propriétés chimiques (par exemple, log K_{ow}).

*$t_R = t_{1/2}$ représentatif déduit de modèles cinétiques multi-compartiments non linéaires.

Tableau 15 Fongicides de remplacement pour les utilisations appuyées du fongicide Intego Solo

Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les céréales*
Matière active (Code du Fungicide Resistance Action Committee)
difénoconazole (3) + métalaxyl (4)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M (4)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M et isomère-S (4)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M et isomère-S (4) + sedaxane (7)
prothioconazole (3) + tébuconazole (3) + métalaxyl (4)
prothioconazole (3) + métalaxyl (4) + penflufène (7)
tébuconazole (3) + métalaxyl (4)
tébuconazole (3) + thirame (M3)
triticonazole (3) + thirame (M3)
carbathiine (7)
carbathiine (7) + thirame (M3)
Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez le maïs
Matière active (Code du Fungicide Resistance Action Committee)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M (4)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M et isomère-S (4)
prothioconazole (3) + métalaxyl (4) + penflufène (7)
métalaxyl-M et isomère-S (4)
métalaxyl-M et isomère-S (4) + fludioxonil (12)
azoxystrobine (11)
Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les légumineuses
Matière active (Code du Fungicide Resistance Action Committee)
prothioconazole (3) + métalaxyl (4) + penflufène (7)
métalaxyl-M et isomère-S (4)
métalaxyl (4) + trifloxystrobine (11)
métalaxyl-M et isomère-S (4) + fludioxonil (12)
carbathiine (7) + thirame (M3)
Trichoderma harzianum Rifai, souche KRL-AG2 (NC)
Pourriture précoce des racines causée par *Phytophthora sojae* chez le soja
Matière active (Code du Fungicide Resistance Action Committee)
prothioconazole (3) + métalaxyl (4) + penflufène (7)
métalaxyl-M et isomère-S (4)
métalaxyl-M et isomère-S (4) + fludioxonil (12)
Pourriture précoce des racines causée par *Aphanomyces euteiches* chez les légumineuses
Aucun fongicide homologué.

Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium* chez les denrées du sous-groupe de cultures du colza
Matière active (Code du Fungicide Resistance Action Committee)
difénoconazole (3) + métalaxyl-M et isomère-S (4) + fludioxonil (12)
métalaxyl-M et isomère-S (4)
métalaxyl (4) + carbathiine (7) + trifloxystrobine (11)
métalaxyl (4) + carbathiine (7) + thirame (M3)
carbathiine (7) + thirame (M3)

*sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage

Tableau 16 Allégations (sur l'étiquette du produit) relatives aux utilisations proposées par le demandeur, soutenues ou non soutenues

Céréales (sauf le maïs, le riz, le sorgho et le riz sauvage) : Suppression de la pourriture des semences due aux espèces du genre *Pythium* et de la fonte des semis en prélevée à la dose de 13,0 à 17,0 ml/100 kg de semences.	Appuyée. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium*.
Maïs : Suppression de la pourriture des semences due aux espèces du genre *Pythium* et de la fonte des semis en prélevée à la dose de 13,0 à 19,6 ml/100 kg de semences.	Appuyée. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium*.
Légumineuses : Suppression de la pourriture des semences due aux espèces du genre *Pythium* et de la fonte des semis en prélevée à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences.	Appuyée. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium*.
Légumineuses : Répression de la pourriture précoce des racines due à *Phytophthora* à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences.	Appuyée pour le soja seulement, la maladie étant spécifique à cette culture. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture précoce des racines causée par *Phytophthora sojae*. D'autres renseignements sur la valeur sont requis, car aucune évaluation n'a été faite sur les racines des plantes de soja.
Légumineuses : Répression de la pourriture précoce des racines due à *Aphanomyces* à la dose de 19,6 ml/100 kg de semences.	Appuyée. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture précoce des racines causée par *Aphanomyces euteiches*.
Sous-groupe de cultures du colza : Suppression de la pourriture des semences due aux espèces du genre *Pythium* et de la fonte des semis en prélevée à la dose de 13 à 19,6 ml/100 kg de semences.	Appuyée. Le nom de la maladie sera modifié ainsi : Pourriture des semences et fonte des semis en prélevée causées par les espèces du genre *Pythium*.

Annexe II Renseignements supplémentaires sur les limites maximales de résidus : conjoncture internationale et répercussions sur le commerce

L'éthaboxame est une nouvelle matière active qui est homologuée à la fois au Canada et aux États-Unis. Des limites maximales de résidus (LMR) ont été proposées pour l'usage de l'éthaboxame au Canada. Cependant, les tolérances fixées aux États-Unis ne doivent pas être promulguées, car l'utilisation de l'éthaboxame n'y a été homologuée que pour des cultures non destinées à la consommation humaine. À l'heure actuelle, aucune LMR n'est fixée pour l'éthaboxame dans ou sur quelque denrée que ce soit par la Commission du Codex Alimentarius[9] (voir la page Web Résidus de pesticides dans les aliments).

Le tableau 1 présente une comparaison des LMR proposées pour l'éthaboxame au Canada avec les tolérancs des États-Unis et les LMR du Codex. Les tolérances adoptées aux États-Unis sont publiées par pesticide dans l'Electronic Code of Federal Regulations, 40 CFR Part 180.

Tableau 1 Comparaison entre les LMR du Canada et les tolérances des États-Unis (le cas échéant)

Denrées	LMR du Canada (ppm)	Tolérance des États-Unis (ppm)
Groupe de cultures 6 : graines et gousses de légumineuses (sauf le dolique et le pois de grande culture)	0,02	Aucune tolérance fixée.
Groupe de cultures 15 : céréales (sauf le riz, le sorgho et le riz sauvage)	0,02	Aucune tolérance fixée.
Sous-groupe de cultures 20A : colza	0,02	Aucune tolérance fixée.

Il est possible que les LMR varient d'un pays à l'autre pour plusieurs raisons, notamment à cause des différences entre les profils d'emploi des pesticides et entre les sites d'essai sur le terrain utilisés pour générer des données sur les propriétés chimiques des résidus.

En vertu de l'Accord de libre-échange nord-américain, le Canada, les États-Unis et le Mexique se sont engagés à éliminer le plus possible les différences entre les LMR d'un pays à l'autre. L'uniformisation recherchée permettra d'assurer la protection de la santé humaine de la même façon dans toute l'Amérique du Nord et de promouvoir le libre-échange de produits alimentaires salubres. D'ici à ce que le processus d'uniformisation soit achevé, les LMR canadiennes précisées dans le présent document doivent être respectées. Les écarts de LMR décrits ci-dessus ne devraient pas affecter les affaires ou la compétitivité internationale des entreprises canadiennes ni nuire à une région donnée du Canada.

[9] La Codex Alimentarius Commission est un organisme international sous l'égide des Nations Unies qui fixe des normes alimentaires internationales, notamment des LMR

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Propriétés chimiques

N° de l'ARLA	Référence
2111001	2011, Product Identity and Composition of Ethaboxam Technical, Description of Materials Use to Produce Ethaboxam Technical, Description of Production Process for Ethaboxam Technical, Discussion of Formation of Impurities for Ethaboxam Technical, DACO: 2.1
2244647	2012, Ethaboxam Technical: Product Identity and Composition, Description of Materials Used, Description of Production Process and Discussion of Formation of Impurities, DACO: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4
2244650	2012, Enforcement Analytical Method for Determination of Ethaboxam in Ethaboxam Technical, DACO: 2.13.1,2.13.2
2244654	2012, Enforcement Analytical Method for Determination of Production Impurities LGC-32525, LGC-32527, and LGC-32529 in Ethaboxam Technical, DACO: 2.13.1,2.13.2
2244652	2012, Enforcement Analytical Method for Determination of Production Impurity IMP-1 in Ethaboxam Technical, DACO: 2.13.1,2.13.2 CBI
2244656	2012, Analysis of Ethaboxam and Its Production Process Impurities in Ethaboxam Technical, DACO: 2.13.2,2.13.3,2.13.4 CBI
2111008	2002, LGC-30473 (Pure Grade) Physico-Chemical Properties, DACO: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 8.2.1
2204538	2012, Additional Data in Support of Report P07006: Validation of Analytical Method of Ethaboxam, DACO: 2.13.1,2.13.2
2204539	2012, Additional Data in Support of Report P07006: Validation of Analytical Method of Ethaboxam, DACO: 2.13.1,2.13.2 CBI
2111010	2002, LGC-30473 (Pure Grade) Physico-Chemicals Properties, DACO: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9, 8.2.1
2111218	2011, Product Identity and Composition of V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Materials Used to Produce the Product V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Production Process for V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Formulation Process for V-102
2244815	2012, RE: Deficiency Response for AP2 Fungicide (Sub. No. 2011-4732), DACO: 0.8

2111217	2011, Product Identity and Composition of V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Materials Used to Produce the Product V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Production Process for V-10208 3.2 FS Fungicide, Description of Formulation Process for V-102
2244817	2012, Additional Data in Support of Enforcement Analytical Method VAM-43a-001: Quantitation of Ethaboxam in V-10208 3.2 FS by High Performance Liquid Chromatography, DACO: 3.4.1
2111221	2011, Physical and Chemical Properties of V-10208 3.2 FS Fungicide, VC 1837, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
2111222	2011, Physical and Chemical Properties of V-10208 3.2 FS Fungicide, VC 1892, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
2204604	2012, RE: Deficiency Response for V-10208 3.2 FS Fungicide (Sub. No. 2011-4732), DACO: 0.8
2111119	2003, Validation of Methodology for the Post-Registration Monitoring of Residues of LGC-30473 in Soil, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.2
2111120	2011, Independent Laboratory Validation for the Determination of V-10208 Residues in Soil and Water, DACO: 8.2.2.1,8.2.2.3
2111121	2003, Validation of Methodology for the Post-Registration Monitoring of Residues of LGC-30473 in Drinking, Ground and Surface Water, DACO: 8.2.2.3
2138203	2011, Analytical Method Verification for the Determination of V-10208 in Freshwater and Saltwater, DACO: 8.2.2.3
2204542	2012, Residue Method RM-49M, Determination of Ethaboxam in Chicken Muscle, DACO: 8.2.2.4

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2111111, 2111113	2003, Metabolism in Grapes, DACO: 6.3
2111114	2002, Metabolism in Potatoes, DACO: 6.3
2111115	2004, Metabolism in Tomatoes, DACO: 6.3
2111116, 2111117	2009, Investigation Into the Identity of Unknown Metabolites Final Report, DACO: 6.3
2111252	2011, Independent Laboratory Validation of Method RM-49C, Determination of Ethaboxam in Crops, DACO: 7.2.1,7.2.2,7.2.3
2111255	2011, Magnitude of the Residue of Ethaboxam in Soybean (Exaggerated Rate), DACO: 7.2.1,7.2.2,7.2.5,7.4.1,7.4.2
2111256	2011, [14C]V-10208: Uptake Study in Five Crops, DACO: 7.8

2165446	2011, A Metabolism Study with [14C]Ethaboxam (2 Radiolabels) in the Lactating Goat, DACO: 6.2
2165444	2011, A Metabolism Study with [14C]Ethaboxam (2 Radiolabels) in Laying Hens, DACO: 6.2
2204607	2012, Independent Laboratory Validation of Method RM-49C-1, Determination of Ethaboxam in Crops, DACO: 7.2.2,7.2.3
2268643	2012, Ethaboxam: Freezer Storage Stability of Ethaboxam in Soybean Seed, DACO: 7.3
2111224	2011, Acute Oral Toxicity Up And Down Procedure In Rats, DACO: 4.6.1
2111225	2011, Acute Dermal Toxicity Study in Rats, DACO: 4.6.2
2111230	2011, Acute Inhalation Toxicity Study in Rat, DACO: 4.6.3
2111232	2011, Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5
2111231	2011, Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4
2111234	2011, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method), DACO: 4.6.6
2111014	2001, LGC-30473 Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method), DACO: 4.2.1
2111016	2001, Acute Dermal Toxicity to the Rat, DACO: 4.2.2
2111018	2001, LGC-30473 Acute (Four - Hour) Inhalation Study in Rats, DACO: 4.2.3
2111020	2001, LGC-30473 Skin Irritation to the Rabbit, DACO: 4.2.5
2111019	2001, LGC-30473 Eye Irritation to the Rabbit, DACO: 4.2.4
2111021	2001, LGC-30473 Skin Sensitization to the Guinea-Pig (Magnusson and Kligman Method), DACO: 4.2.6
2111096	2003, Metabolism in Rats, DACO: 4.5.9
2351467	1997, LGC-30473: Preliminary Toxicity to Rats by Dietary Administration for 4 Weeks, DACO: 4.3.1
2111023	2002, LGC-30437 Preliminary Toxicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks, DACO: 4.3.1
2111022	1997, LGC-30473 Toxicity to Rats by Dietary Administration for 13 Weeks, DACO: 4.3.1
2111024	2001, LGC-30437 Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks, DACO: 4.3.2
2111026	2001, LGC-30437 Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks, DACO: 4.3.2
2111028	1998, LGC-30437 Twenty-Eight Day Dermal Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.3.5
2111029	2011, Waiver Request: Ethaboxam Repeated Dose Rat Inhalation Study, DACO: 4.3.6
2111030	2002, Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 78 Weeks, DACO: 4.4.3
2351470	2002, LGC-30473: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks, vol 1-9, DACO: 4.4.4
2111035	2003, LGC-30437 Leydig Cell Tumours in Rats Comments Based on Availability of Additional Background Data, DACO: 4.4.4

2351469	Historical Histopathology Data, Female CD Rats, Selected non-neoplastic findings, DACO: 4.4.4
2351471	2002, LGC-30473: Preliminary Study of Effects on Reproductive Performance in CD Rats by Dietary Administration, DACO: 4.5.1
2111050	2002, Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration, DACO: 4.5.1
2351472	2013, Gestation length and gestation index: Historical Control data - Two generation studies performed in CD rats at Huntingdon Life Sciences, Eye Research Centre 1998-2003, DACO: 4.5.1
2111067	1996, A Dose Range Finding Study in the Pregnant Rat by Gavage Administration, DACO: 4.5.2
2111066	1997, Study for Effects on Embryofoetal Development in the Rat by Gavage Administration, DACO: 4.5.2
2111069	1997, Repeat Study for Effects on Embryofoetal Development in the Rat by Gavage Administration, DACO: 4.5.2
2351474	Control Incidence Minor Skeletal/Skeletal Variants/Minor Visceral Abnormalities - ISR Rat, DACO: 4.5.2
2357033	Litter data - Historical control data in the Sprague-Dawley (CD) rat - embryo-fetal studies at Huntingdon Research Centre 1996, DACO: 4.5.2
2111072	1996, A Dose Range Finding Study of Effects in the Pregnant New Zealand White Rabbit by Gavage Administration, DACO: 4.5.3
2111071	1997, Study for Effects on Embryofoetal Development in the New Zealand White Rabbit by Gavage Administration, DACO: 4.5.3
2111073	2001, Bacterial Mutation Assay, DACO: 4.5.4
2111077	2001, Mammalian Cell Mutation Assay, DACO: 4.5.5
2111079	2002, *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes, DACO: 4.5.6
2111099	2003, Investigation of Toxicity Using Cytochalasin B in Cultured Human Lymphocytes, DACO: 4.8
2111093	2006, *In vitro* Micronucleus Test in Cultured Human Lymphocytes, DACO: 4.5.8
2351478	2006, File Note Number 2, DACO: 4.5.8, 4.8
2111092	2008, Induction of micronuclei in cultured human peripheral blood lymphocytes, DACO: 4.5.8
2111094	2009, *In vitro* Micronucleus Test in Cultured Human Lymphocytes, DACO: 4.5.8
2111087	2009, Mouse Micronucleus Test, DACO: 4.5.7
2351476	Animal Receipt, DACO: 4.5.7
2111083	2009, Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice and subsequent FISH staining, DACO: 4.5.7
2111090	2001, Rat Micronucleus Test, DACO: 4.5.7
2111105	2003, LGC-30473: Spermatogonial Chromosome Aberration Test, DACO: 4.8
2351477	2003, LGC-30473: Spermatogonial Chromosome Aberration Test, DACO: 4.5.8,4.8
2111055	2011, ETHABOXAM: Dose Range and Time to Peak Effect Study in Sprague-Dawley Rats by Acute Oral Administration, DACO: 4.5.12

2111056	2011, ETHABOXAM: Neurotoxicity Study by a Single Oral Administrationto Sprague-Dawley Rats Followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.5.12
2351479	2013, Historical Histopathology Data, CD Rats, Selected Findings, Acute Neurotoxicity Studies, DACO: 4.5.12
2351480	2007, Validation of Neuropathology Procedures Neurotoxicity Study by Oral Gavage Administration of Acrylamide or Triethyltin Bromide to Male CD Rats, DACO: 4.5.12
2351481	2011, Further Validation of Neurotoxicity Procedures Following Oral Gavage Administration of D-Amphetamine or Di-Isopropyl Fluoro-Phosphate to CD Rats, DACO: 4.5.12
2351482	Historical Control Data, DACO: 4.5.12
2351483	Historical Control Data, DACO: 4.5.12
2117990	2009, A 90-Day Oral Dietary Neurotoxicity Study of Ethaboxam in Rats, Vol 1-5, DACO: 4.5.13
2351484	Part 1: A Repeated Dose Neurotoxicity Study of Acrylamide in Rats; Part 2: An Acute Neurotoxicity Study of Trimethyltin Chloride in Rats, DACO: 4.5.13
2351485	Validation of Developmental Neurotoxicity Endpoints in Rats Administered Methimazole in Drinking Water, DACO: 4.5.13
2111100	2003, Irwin Dose Range in Mice (oral administration), DACO: 4.8
2111106	2011, Ethaboxam: Preliminary 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the Male Sprague-Dawley Rat, DACO: 4.8(B)
2111107	2011, Ethaboxam: 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the Male Sprague-Dawley Rat, DACO: 4.8(B)
2111054	2002, Investigation of Reproductive Hormone Levels and Genital Tract Pathology Following Dietary Administration to Male Rats, DACO: 4.5.1
2111013	2011, An evaluation of the human relevance of the testicular tumors in male rats treated with ethaboxam based on mode of action, DACO: 4.1,4.4.4
2111101	2004, Telemetric Evaluation of Cardiovascular Effects in the Conscious Dog (oral administration), DACO: 4.8
2111104	2010, Effects of Ethaboxam on Testosterone Production, DACO: 4.8
2111102	2010, Evaluation of effects of ethaboxam on human estrogen receptor alpha and human androgen receptor using *in vitro* reporter gene assays, DACO: 4.8
2111015	2003, Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method), DACO: 4.2.1
2111027	2003, LGC-35523 - Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 4 Weeks, DACO: 4.3.3
2351468	2013, LKF/122 - background haematology data, DACO: 4.3.3
2111074	2003, Bacterial Reverse Mutation Test, DACO: 4.5.4
2111081	2003, *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes, DACO: 4.5.6
1772278	Fluquinconazole and Prochloraz: Determination of operator exposure during cereal seed treatment with Jockey fungicide in Germany, United Kingdom and France. 2009
1772280	Determination of worker exposure during treatment of cereal seeds by mobile treaters in France. 2008

1169538	Worker Exposure During Seed Treatment and Sowing of Treated Seed in the UK and France. February, 1995
2111249	LGC-30473 10 %SC Dermal Absorption in the Male Rat. April 25, 2003

2.0 Environnement

N° de l'ARLA	Référence
2111116 2111117	2009, LGC-30473. Investigation into the Identity of the Unknown Metabolites. Final Report. Volume 1 and 2. DACO 8.2.3.2, 8.2.3.3.1, 8.2.3.3.2, 8.2.3.4.2, 8.2.3.4.4, 8.2.3.5.4, 8.2.4.3
2111123	2011, Summary of Laboratory Studies of Transformation for Ethaboxam. DACO: 8.2.3.1
2111124	2003, LGC-30473 Hydrolysis Under Laboratory Conditions, Amended Report. DACO: 8.2.3.2
2111126	2003, LGC-30473 Soil Photolysis. DACO: 8.2.3.3.1
2111127	2003, ^{14}C-[LGC-30473] Aqueous Photolysis. DACO: 8.2.3.3.2
2111128	2002, LGC-30473 Aerobic Soil Metabolism (Route of Degradation). DACO: 8.2.3.4.2
2111129	2003, LGC-30473 Aerobic Rate of Degradation in Three Soils. DACO: 8.2.3.4.2
2111131	2003, LGC-30473 Degradation of ^{14}C-Labelled Compound in Natural Water-sediment Systems under Laboratory Conditions. DACO: 8.2.3.5.4
2111132	2003, LGC-30473 Anaerobic Soil Metabolism (Route of and Rate of Degradation). DACO: 8.2.3.4.4
2111133	2011, Anaerobic Aquatic Metabolism of [^{14}C]Ethaboxam. DACO: 8.2.3.5.6
2111135	2002, LGC-30473 Adsorption/Desorption on Five Soils. DACO: 8.2.4.2
2111136	2011, Ethaboxam: Waiver Request for Terrestrial Field Dissipation Studies. DACO: 8.3.2
2111143	1998, LGC-30473 Acute Toxicity (LC_{50}) to the Earthworm (*Eisenia foetida*). DACO: 9.2.3.1
2111144	1998, LGC-30473 Acute Toxicity to Honey Bees (*Apis mellifera*). DACO: 9.2.4.1, 9.2.4.2
2111146	2002, LGC-30473 Acute Toxicity to *Daphnia Magna*. DAC: 9.3.2
2111147	2011, Ethaboxam – Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, Daphnia magna, Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211 and OPPTS Draft Guideline 850.1300. DACO: 9.3.3
2111152	2011, V-10208: Acute Toxicity to Sediment-Dwelling Freshwater Invertebrates – Waiver Request. DACO: 9.3.4
2111154	2011, A 95-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the Saltwater Mysid (*Americamysis bahia*). DACO: 9.4.2
2111155	2011, V-10208: Acute Toxicity to Sediment-Dwelling Marine Invertebrates – Waiver Request. DACO: 9.4.3
2111156	2011, V-10208: A 96-Hour Shell Deposition Test with the Eastern Oyster (*Crassostrea virginica*). DACO: 9.4.4.
2111159	2002, LGC-30473 Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). DACO: 9.5.2.1

N° de l'ARLA	Référence
2111160	2002, LGC-30473 Acute Toxicity to Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). DACO: 9.5.2.2
2111161	2011, A 95-Hour Static-Renewal Acute Limit Test with the Sheepshead Miinnow (sic) (*Cyprinodon variegatus*). DACO: 9.5.2.4
2111164	2003, LGC-30473 Fish Early Life Stage Toxicity Test for Fathead Minnow. DACO: 9.5.3.1
2111165	2011, An Early Life-Stage Toxicity Test with the Sheepshead Minnow (*Cyprinodon variegates*). DACO: 9.5.3.1
2111166	2003, ^{14}C-LGC-30473 Bioconcentration in Rainbow Trout. DACO: 9.5.6
2111169	2002, LGC-30473 Technical Acute Oral Toxicity (LD_{50}) to the Bobwhite Quail. DACO: 9.6.2.1
2111170	2011, V-10208: An Acute Oral Toxicity Study with the Zebra Finch (*Taeniopygia guttata*). DACO: 9.6.2.1
2111171	2001, LGC-30473 Technical Dietary Toxicity (LC_{50}) to the Bobwhite Quail. DACO: 9.6.2.4
2111172	2011, Ethaboxam: A Dietary LC_{50} Study with the Mallard. DACO: 9.6.2.5
2111173 2111174	2003, LGC-30473 Technical Assessment to Determine the Effects on Reproduction in the Bobwhite Quail - Volumes 1 and 2. DACO: 9.6.3.1
2111175	2011, Ethaboxam: A Reproduction Study with the Mallard – Final Report. DACO: 9.6.3.2
2111176	2002, LGC-30473 Algal Growth Inhibition Assay. DACO: 9.8.2
2111177	2011, V-10208: Algal and Aquatic Vascular Plant Growth – Waiver Request. DACO: 9.8.2, 9.8.5
2111178	2011, V-10208: Seedling Emergence – Waiver Request. DACO: 9.8.4
2111180	2011, V-10208: Vegetative Vigor – Waiver Request. DACO: 9.8.4
2117991	2011, Anaerobic Soil Metabolism of [^{14}C]Ethaboxam. DACO: 8.2.3.4.4
2152321	2002, LGC-30473 Aged Residue Soil Column Leaching. DACO: 8.2.4.3
2244829	2012, Dust-Off Study in Support of the Seed Treatment Use of AP2™ Fungicide. DACO: 5
2275107	2013, Response to Clarification Request for Ethaboxam Technical. DACO: 8.2.3.3.2
2327504	2013, Response to EFED Questions. DACO: 8.2
2354544	2013, Response to Ethaboxam Technical Environmental Fate Clarification Request. DACO: 8.2.3.3.1, 8.2.3.5.4, 9.5.6.

3.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
2111203	2011, Value Summary for V-10208 3.2 FS Fungicide (Ethaboxam), a Seed Treatment Providing Systemic Fungicide Protection Against Seed and Seedling Diseases Caused by Pythium, Phytophthora, and Aphanomyces Across a Wide Range of Crops, DACO: 10.1,10.2,10.2.1
2111204	2011, Rationale to waive the requirement for efficacy and crop tolerance data for *Brassica carinata* (Carinata) to the Valent Seed Treatment Labels., DACO: 10.1, 10.2.3, 10.3.2, 10.3.3, 10.4, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3, 10.5.4

2111206	2011, MS Excel Data Spreasheet, DACO: 10.2.3.1,10.2.3.3
2111208	2010, EFFICACY: SMALL-SCALE TRIALS (FIELD, GREENHOUSE) Appendix 1 Trial Reports, DACO: 10.2.3.3
2111210	2011, Appendix 1 - Trial Reports (MS Excel Spreadsheet), DACO: 10.2.3.1,10.2.3.3
2204608	2012, Response to PMRAs Value Deficiency for V-10208 3.2 FS (Sub. No. 2011-4732), DACO: 10.2.3.3
2204610	2012, MS Excel Spreadsheet for Response to PMRAs Value Deficiency for V-10208 3.2 FS (Sub. No. 2011-4732), DACO: 10.2.3.3

B. Autres renseignements considérés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2390591	Uchida, M., *et al.* 2005. *In vivo* effects of the fungicide ethaboxam on microtubule integrity in *Phytophthora infestans*, *Pest. Manag. Sci.* 61:787-792 (2005), DACO: 4.8
1573066	Atkins E.L., Kellum D., and Atkins K.W. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees: mortality prediction techniques and integrated management strategies. University of California, Division of Agricultural Sciences, Leaflet No. 2883. 22 p. DACO 9.2.4.1

ii) Renseignements non publiés

1.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2396870	July 23, 2013, Agricultural Handler Exposure Task Force (AHETF) - Survey Results of Commercial and Downstream Seed Treating Facilities. DACO 5.3/5.4